Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. vet. h. c. M. H. Fischer

Digitoxin- und Oleanderwirkungen am in situ durchströmten Froschherzen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
an der
Mathem.-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

vorgelegt von
Anne-Christel Kallmann, Berlin

1962

Aus dem Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. vet. h. c. M. H. Fischer

Digitoxin- und Oleanderwirkungen am in situ durchströmten Froschherzen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
an der
Mathem.-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

vorgelegt von
Anne-Christel Kallmann, Berlin

1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1. Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. M.H. Fischer
2. Referent: Prof. Dr. G. Schenck
3. Referent: Prof. Dr. R. Hänsel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.6.1962

Tag der Promotion: 25. Juli 1962

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung.....	1
II.	Methodik.....	3
III.	Kurvenanalyse.....	15
IV.	Kurvenauswertung.....	23
V.	Normalverlauf der Versuche...	27
VI.	Pharmakologische Untersuchungen.....	39
	1. Einführung.....	39
	2. Digitoxin und Nerium Oleander.....	39
	3. Versuchsergebnisse.....	42
	4. Besprechung.....	76
VII.	Zusammenfassung.....	79
VIII.	Literatur.....	80

I. Einleitung

Für die Prüfung von herzwirksamen Stoffen weist das überlebende Froschherz infolge seiner Automatie eine gute Eignung auf. Zu diesen Untersuchungen wird das ausgeschnittene Herz verwendet.

Auf die Untersuchungen am isolierten Froschherzen von E. Cyon (1866) folgten viele weitere Arbeiten (u.a. von W. Blasius (1871), R. Boehm (1872), H. Kronecker (1874), F. Williams (1880), O. Frank (1895), W. Straub (1910, 1915) und H. Führer (1911)). Von den in diesen Arbeiten angewendeten Untersuchungsmethoden unterscheiden sich die von Straub und Führer durch ihre relative Einfachheit: Straub führte erstmalig eine Trichterkanüle mit einer 1 - 2 cm hohen Flüssigkeitssäule durch die Aorta in den Ventrikel ein. C. Amsler (1916) wies nach, daß das Froschherz mit einem am Ventrikel angebrachten Einschnitt in einem Nährbad stundenlang regelmäßig schlägt. Die Registrierung der Tätigkeit der Kammer bzw. der Vorhöfe erfolgte in allen Fällen mit Hilfe eines leichten Schreibhebels auf ein Rußkymographion. O. Frank verwendete Manometer zur Messung von Druckschwankungen. Volumenschwankungen der Herzkammer registrierte

plethysmographisch zuerst W. Kochmann (1921), die des gesamten isolierten Froschherzens W. Knoll (1953). Bei der letztgenannten an unserem Institut ausgearbeiteten Methode wird je eine Glaskanüle in die Vena cava und den linken Aortenbogen eingebunden. Darauf wird das mit Tyrode-Lösung durchströmte Herz in ein Onkometer eingesetzt. Die Gesamtplethysmogramme werden über eine Art Marey'sche Kapsel mit aufgeklebtem Spiegelchen photokymographisch aufgenommen. Eine Verbesserung dieser Methode erbrachte die gleichzeitige Registrierung von Volumogramm und Elektrogramm durch Nüssgen (1955).

Zu den Untersuchungsmethoden, die andererseits am Froschherzen in situ durchgeführt werden, gehört die Suspensionsmethode nach T. W. Engelmann (1892): Nach Freilegung des Herzens werden die Bewegungen des Ventrikels mit Hilfe eines Schreibhebels auf ein Rußkymo aufgezeichnet. Eine Bestimmung des Herzminutenvolumens am in situ durchströmten Froschherzen wurde zum ersten Mal von E. Bülbring (1930) beschrieben: Die zuführende Kanüle wird in die Vena cava kurz vor der Einmündung des Sinus venosus, die abführende in die linke Aorta eingebunden. Nach Schädigung des Herzens (Ca-Verminderung oder Zusatz von Chloralhydrat) wird das Pharmakon zur Durchströmungsflüssigkeit gegeben. Nach E. Bülbring kann man bei Messung des Herzminutenvolumens dieses weder kurvenmäßig darstellen noch die Frequenz und Rhythmusstörungen gleichzeitig aufzeichnen. A. Enders und A. Moench (1952) kombinierten die Präparation des Froschherzens nach Bülbring mit der Suspensionsmethode nach Engelmann, isolierten jedoch das Froschherz. Der Auspump der Kammer wird mit einem Tropfenzähler nach Voegelmann, die Hubhöhe und Frequenz des Herzens mit einem Suspensionshebel nach Engelmann auf einem Rußkymographion registriert.

II. Methodik

Wir haben mit Hilfe einer besonderen Methode folgende die Dynamik des Froschherzens charakterisierende Größen registriert:

den venösen Druck "vor" dem Herzen,
die venöse Flußgeschwindigkeit,
den arteriellen Druck nah "hinter" dem Herzen und
die arterielle Flußgeschwindigkeit.

Auf eine Reihe anderer wichtiger Größen, die dabei miterfaßt werden, wird noch genauer eingegangen. Während der Versuche wurde fast stets die Frequenz gemessen und das Herzminutenvolumen mit Stoppuhr und Meßzylinder bestimmt.

Die Versuche wurden an der folgenden Apparatur durchgeführt, die im physiologischen Institut der FU entwickelt und für die vorliegende Arbeit erweitert worden ist. (Abb. 1).

In das zuführende venöse und ableitende arterielle System sind je ein Membranmanometer und ein Strompendel eingebaut. Die Strompendel arbeiten nach dem Castelli-Prinzip: Die Ablenkung eines Pendels im Flüssigkeitsstrom wird als Maß für seine Geschwindigkeit genommen. Gegenüber der Anheftungsstelle des Pendels am Spannband ist ein kleiner Spiegel befestigt (Abb. 2). Die Anzeige ist nicht linear (Abb. 3). Das Instrument ist bereits beschrieben worden (Haberich).

Als Membranmanometer dienen Frank'sche Kapseln, als Lichtquelle Spaltlampen. Die Lichtzeiger werden von den Spiegeln der Meßinstrumente reflektiert und photokymographisch registriert. Als Aufnahmegerät für alle vier Kurven wird ein Photokymographion der Fa. Hellige verwendet.

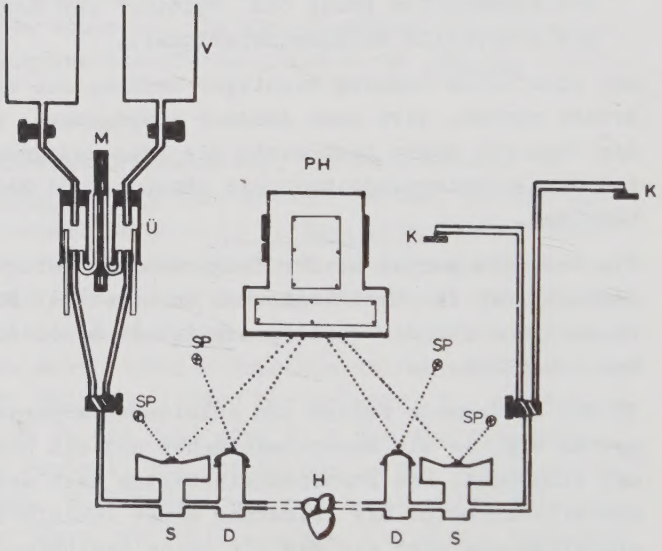


Abb. 1 Durchströmungsapparatur, Schema.
D = Druckkapsel, H = Froschherz, K = Korkscheibe unter Auslauf, M = Meßskala, Ph = Photokymographion, S = Strompendel, Sp = Spaltlampe, Ü = Überlaufgefäß, V = Vorratsgefäß.

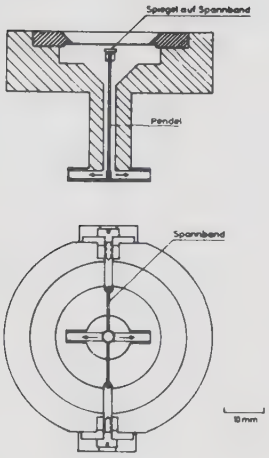


Abb. 2 Strompendel, Konstruktionszeichnung.

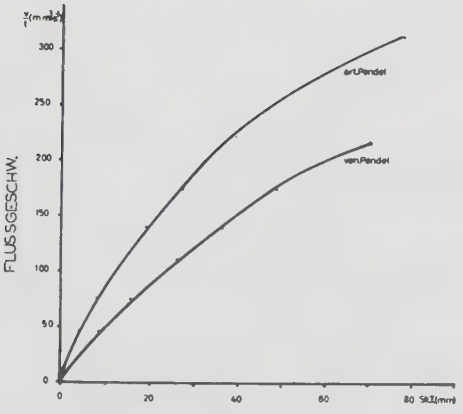


Abb. 3 Eichkurve der arteriellen und venösen Pendel.
Skt = Skalenteile.

Die Empfindlichkeit der Meßinstrumente ist unterschiedlich, sie kann vor den Versuchen verändert werden. Im Anschluß an die Versuche sind Eichungen durchgeführt worden.

Auf der venösen Seite befinden sich zwei Zuflußsysteme. Sie bestehen aus je einem Überlaufgefäß G_1, das aus einem zweiten Gefäß G_2 überschüssig gespeist wird. Eine Änderung der Durchströmungsflüssigkeit läßt sich mit Hilfe eines Drei-Wege-Hahnes momentan durchführen. Die Umschaltstelle liegt kurz vor dem ersten Meßinstrument. Das Volumen zwischen ersterer und dem Herzen beträgt ca. 2 ccm.

Der venöse oder Zuflußdruck kann wahlweise variiert werden. Beide Überlaufgefäße besitzen je ein ungleichschenkeliges U-Rohr, dessen äußerer längerer Schenkel einer gemeinsamen Skala anliegt. Mit Hilfe der beiden Flüssigkeitsmenisken wird die Einstellung auf denselben Druck in beiden Zuflußsystemen ermöglicht. Dabei wird berücksichtigt, daß durch Kohäsionskräfte bedingt die Flüssigkeitssäulen in den äußeren Schenkeln höher sind als in den Überlaufgefäßen G_1 und G_1 '. Die Überlaufgefäße werden mit Hilfe von Kurbelstativen bewegt.

Der Zuflußdruck wurde in den Versuchen auf p_v = 15 - 30 mm H_2O eingestellt. Zur Bestimmung des venösen Angebotes wird die Flüssigkeitsmenge gemessen, die aus der zuführenden Kanüle ohne vorgeschaltetes Herz unter denselben Drucken abfließt. Die Kanüle liegt dabei der Wandung des Meßzylinders an.

Diese Mengen betragen pro Minute

p_v 15 = 3 000 - 3 500 mm^3 Flüssigkeit
p_v 20 = 4 000 - 4 500 " "
p_v 30 = 7 000 - 8 000 " "

Auch der arterielle hydrostatische Druck p_a auf der ableitenden Seite der Apparatur kann wahlweise verändert werden. Ein Drei-Wege-Hahn ermöglicht spontanes Umschalten von einem höheren Druck auf einen niedrigeren und umgekehrt. Es wurde darauf geachtet, daß der periphere

Widerstand in beiden arteriellen Drucksystemen gleich ist (gleiche Maße der Gummi- und PVC-Schläuche). Die Ausflußöffnungen liegen je einer Korkscheibe auf, um Druckschwankungen durch Abreißen der Tropfen zu vermeiden.

In allen Versuchen wurde die folgende Präparationstechnik angewendet:

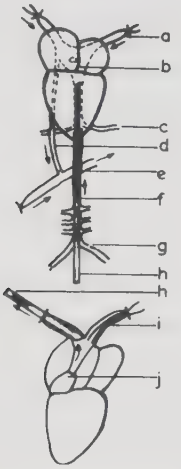


Abb. 4 Zur Präparationstechnik:
Lage der Kanülen am Froschherzen.
a = Vena cava anterior; b = Sinus venosus;
c = Vena hepatica revehens; d = vena bulbi cordis;
e = Vena abdominalis; f = Vena cava posterior;
g = Vena renalis revehens; h = Katheter;
i = Truncus arteriosus; j = Bulbus arteriosus.

Nach Vorbehandlung, auf die noch eingegangen wird, werden Brust- und Bauchraum des Versuchstieres eröffnet. Die Vena abdominalis wird unterhalb der Einmündungsstelle der Vena bulbi posterior unterbunden. Der zuführende Katheter, ein PVC-Schlauch, wird in die Vena cava posterior in Höhe der Venae renales revehentes eingeführt und bis kurz vor den Sinus geschoben (Abb. 4). Die Durchströmung des Herzens beginnt. Die Venae cavae anteriores

werden ligiert. Ein zweiter PVC-Katheter wird in dem Canalis aorticus des rechten Truncus arteriosus in ca. 3 mm Entfernung vom Bulbus arteriosus befestigt. Die beiden übrigen Kanäle (Ductus caroticus und Ductus pulmocutaneus) des rechten Arterienbogens werden dabei mitunterbunden, danach der linke Truncus arteriosus. Das Perikard bleibt zum Schutz vor Austrocknung und Überdehnung erhalten. Die Maße der PVC-Schläuche sind denen der entsprechenden Gefäße ungefähr gleich. Das Herzpräparat bleibt mit erhaltenem Klappenapparat in situ.

Als Durchströmungsflüssigkeiten sind Winter-Ringerlösung nach Ambra und Fröhlich, Sommer-Ringerlösung nach De Boer und Tyrodelösung verwendet und nach folgenden Vorschriften hergestellt worden.

Winter-Ringerlösung nach Ambra und Fröhlich:

H_2O	1 000,0	g
NaCl	6,5	"
KCl	0,42	"
$CaCl_2$	0,24	"
$NaHCO_3$	0,3	"

Sommer-Ringerlösung nach De Boer:

H_2O	1 000,0	g
NaCl	6,5	"
KCl	0,05	"
$CaCl_2$	0,25	"
$NaHCO_3$	0,2	"

Tyrodelösung (Institutsvorschrift):

I			II		
NaCl	6,000	g	NaH_2PO_4	0,250	g
KCl	0,250	"	$NaHCO_3$	5,000	"
$CaCl_2$	0,250	"	H_2O ad	1 000,0	"
$MgCl_2$	0,125	"			
H_2O ad	1 000,0	"			

Tyrode I und II werden zum Gebrauch im Verhältnis 4 : 1 gemischt.

Wie die Kurven in Abb. 5 zeigen, beeinflussen die Durchströmungsflüssigkeiten die Herzfrequenz unterschiedlich. Die Werte bei der Durchströmung mit Winter-Ringerlösung liegen um etwa die Hälfte niedriger als die bei der Durchströmung mit Tyrodelösung. Sommer-Ringerlösung erwies sich als zur Durchströmung ungeeignet. Bei 12 von 15 Versuchen traten kurz nach der Durchströmung Unregelmäßigkeiten in der Herztätigkeit auf, wie Arhythmie und Blockerscheinungen. Nach Umstellung auf Tyrodelösung konnten die Versuche fortgesetzt werden. Es fällt auf, daß sich die Werte bei der Durchströmung mit Tyrodelösung vom Sommer 60 und Herbst 60 kaum unterscheiden.

Allen vier Kurven a - d ist jedoch gemeinsam, daß ihre Frequenzwerte weit unterhalb derjenigen am intakten Frosch liegen, die der jeweiligen durchschnittlichen Versuchstemperatur entsprechen (siehe Eitner "Frequenz in Abhängigkeit von der Temperatur"). Im Gegensatz dazu zeigt Kurve e, daß beim curaresierten, intakten Frosch die Frequenzen um die zu der durchschnittlichen Temperatur gehörigen Werte pendeln.

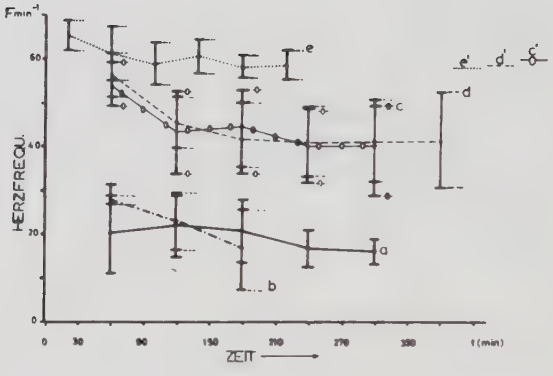


Abb. 5

Herzfrequenz bei verschiedenen Durchströmungsflüssigkeiten.
a bei Durchströmung mit Winter-Ringerlösg. Nov./Dez. 1959;
b " " " Sommer-Ringerlösg. Mai/Juni 1960;
c " " " Tyrodelösg. Juli/Aug. 1960;
d " " " Tyrodelösg. Okt./Nov. 1960;
e am curaresierten, intakten Frosch.

Darstellung der Mittelwertskurven aus Mittelwerten der Einzelversuche mit Angabe der mittleren Abweichung für diese Mittelwerte ($\pm$ 1σ).
c' - e' sind die Normalfrequenzen, die der durchschnittlichen Versuchstemperatur der Kurven c - e entsprechen.
t = 0 Beginn der Präparation.

Tabelle 1

Bedingung	Zeit-klasse (min)	n	M	σ	σ%
Winter-Ringer-Lösung	30 - 89	3	20,41	± 11,03	55,1
Kurve a	90 - 149	7	22,05	± 7,24	32,8
	150 - 209	7	20,92	± 7,27	34,8
	210 - 269	7	16,89	± 4,25	25,2
	270 - 329	5	15,87	± 3,11	19,6
Sommer-Ringer-Lösung	30 - 89	3	28,12	± 0,75	2,6
Kurve b	90 - 149	3	23,08	± 6,42	27,8
	150 - 209	2	16,45	± 9,12	55,4
Tyrode-Lösung Juli/Aug.1960	30 - 89	8	54,45	± 5,37	9,9
Kurve c	90 - 149	8	43,75	± 10,06	23,0
	150 - 209	8	44,43	± 8,84	19,9
	210 - 269	6	40,37	± 8,75	21,6
	270 - 329	3	39,98	± 9,08	22,7
Tyrode-Lösung Okt./Nov. 1960	30 - 89	12	56,65	± 5,24	9,5
Kurve d	90 - 149	12	45,69	± 5,84	12,8
	150 - 209	12	42,17	± 7,97	18,9
	210 - 269	12	41,02	± 7,87	19,2
	270 - 329	7	41,37	± 9,49	22,9
	330 - 389	3	10,69	± 10,69	26,0
Curaresierter intakter Frosch Kurve e	0 - 39	7	65,92	± 3,21	4,9
	40 - 79	7	61,64	± 5,92	9,6
	80 - 119	7	59,21	± 4,65	5,9
	120 - 159	3	60,93	± 3,64	6,0
	160 - 199	3	58,35	± 2,79	4,8

n ist die Anzahl der Einzelversuche (Messungsreihen).
M ist das arithmetische Mittel aus den arithmetischen Mitteln der Einzelversuche pro Zeitklasse. Es ist absichtlich mit den Mittelwerten für die einzelnen Zeitklassen gerechnet worden, weil die Anzahl der Einzelwerte pro

Zeitklasse bei den Einzelversuchen unterschiedlich ist. σ ist die mittlere Abweichung der Mittelwerte der Einzelversuche pro Zeitklasse vom Mittelwert M errechnet nach der Formel

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{n - 1}}$$

$\sigma\,\%$ ist die mittlere Abweichung der Mittelwerte der Einzelversuche pro Zeitklasse vom Mittelwert M in Prozent des Mittelwertes M.

Der Frequenzanstieg über die Normalwerte in den ersten 40 Minuten ist auf mechanische Einflüsse zurückzuführen. Zur Curaresierung sind 0,25 - 0,3 cm^3 Pl 144 (Versuchspräparat der Fa. Knoll AG) in den Rückenlymphsack des Versuchstieres injiziert worden. Die Frequenz ist mit Hilfe des EKG am Kathodenstrahloszillographen gemessen worden.

Bereits vor Beginn der Herz-Präparation und Durchströmung wird die Frequenz durch die Art der Vorbehandlung mehr oder weniger beeinflußt (Abb. 6). Nach Dezerebrierung sowie Dezerebrierung und Ausbohren des Rückenmarks entfällt die zentral-nervöse Regulation der Herztätigkeit. Dadurch bedingt sinkt bei der Dezerebrierung die Frequenz auf Werte ab, die anfänglich über dann unter der für die durchschnittliche Versuchstemperatur entsprechenden Normalfrequenz liegen. Nach Dezerebrierung und Ausbohren des Rückenmarks wurden Frequenzabfall und starke Frequenzschwankungen, Arhythmie und Blockbildungen beobachtet.

In Kurve e zeigen Versuche an entbluteten Fröschen (Dekapitierung, Ausbohren des Rückenmarks, Durchtrennung von Vena cava posterior und Vena abdominalis), daß die Frequenz innerhalb von 90 Minuten auf die Hälfte herabsinkt. Der Abfall der Frequenz ist hier eine Folge der Dezerebrierung und des Ausbohrens des Rückenmarks und der Entblutung. Die Messung der Frequenz erfolgte am eröffneten Tier.

Auf Grund dieser Feststellungen wurden die Frösche ab Juli 60 vor Präparationsbeginn innerhalb von 10 Minuten curaresiert und dezerebriert.

Es erhob sich die Frage, ob die niedrigeren Frequenzen während der Durchströmung mit Winter-Ringerlösung auf den durch Dekapitation hervorgerufenen Frequenzabfall während der Präparation zurückzuführen seien. Kontrollversuche an dekapitierten und mit Tyrode durchströmten Eskulentenherzen ergaben jedoch, daß die Frequenzwerte außerhalb der mittleren Abweichung von $\pm$ 1 σ der Frequenzwerte bei der Durchströmung mit Winter-Ringerlösung lagen.

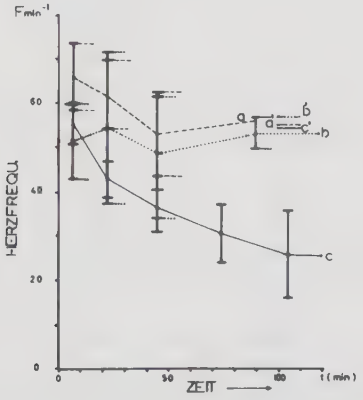


Abb. 6 Herzfrequenz bei verschiedener Vorbehandlung.

a nach Dezerebrierung;

b " Dezerebrierung und Ausbohren des Rückenmarks;

c " Dekapitation, Ausbohren des Rückenmarks, Eröffnung, Durchtrennung von V. cava post. und V. abdominalis.

Darstellung der Mittelwertskurven aus Mittelwerten der Einzelversuche mit Angabe der mittleren Abweichung für diese Mittelwerte ($\pm$ 1 σ).

Tabelle 2

Bedingung	Zeitklasse (min)	n	M	σ	σ%
Dezerebrierung	0 - 14	5	66,09	± 7,59	11,5
	15 - 29	5	62,19	± 7,79	12,5
Kurve a	30 - 59	6	52,99	± 9,62	18,2
	60 - 119	2	56,35		
Dezerebrierung und Ausbohren des Rückenmarks	0 - 14	6	51,57	± 8,78	17,0
	15 - 29	5	54,64	± 17,20	31,5
Kurve b	30 - 59	5	48,44	± 13,85	28,6
	60 - 119	4	53,34	± 3,33	6,2
Dekapitation, Entblutung	0 - 14	6	55,43	± 4,54	8,2
Kurve c	15 - 29	6	43,09	± 4,26	9,9
	30 - 59	6	35,94	± 4,68	13,0
	60 - 89	5	30,72	± 6,37	20,8
	90 - 119	5	25,80	± 9,85	38,2

Erklärung wie in Tab. 1

In den Versuchen wurden männliche Frösche der Arten Rana esculenta und Rana temporaria verwendet. Die Versuche Juli/Aug. und Herbst 1960 wurden nur an Eskulenten durchgeführt. Bei den Versuchen über die Vorbehandlung fanden auch weibliche Tiere Verwendung. Die Körpergewichte der Frösche lagen im Winter 1959/60 zwischen 20 - 50 g, im Sommer 1960 zwischen 25 - 40 g und im Herbst 1960 zwischen 30 - 40 g.

Die Versuchsdauer betrug in der Regel im Winter 1959/60 4 - 6 Stunden, im Sommer 1960 4,5 - 6 Stunden und im Herbst 1960 7 - 9 Stunden.

III. Kurvenanalyse

Zwei Abbildungen sollen zuerst einen Einblick in den Rhythmus des künstlich durchströmten Froschherzens vermitteln (Abb. 7 u. Abb. 8). Es sind Kurven mit einem Papiervorschub von 25 mm/sec ausgewählt worden, die eine genaue Betrachtung der einzelnen Herzphasen ermöglichen. In der Regel wurde mit einem Papiervorschub von 10 mm/sec gearbeitet; die so registrierten Kurven lassen sich besser auswerten, Änderungen fallen mehr auf und die charakteristischen Eigenschaften jeder einzelnen Kurve treten stärker hervor. War nur ein Überblick über den Kurvenverlauf während längerer Registrierzeiten erforderlich, genügte ein Papiervorschub von 5 oder sogar 2 mm/sec.

Abb. 7 zeigt die sogenannten Normalkurven der vier registrierten Größen eines Froschherzens. Der Kurvenausschnitt stellt die 213. min nach Präparationsbeginn bzw. die 90. min eines gleichmäßigen Niveaus dar. Der venöse Anfüllungsdruck beträgt 15 mm H_2O, der arterielle Ausflußdruck 100 mm H_2O.

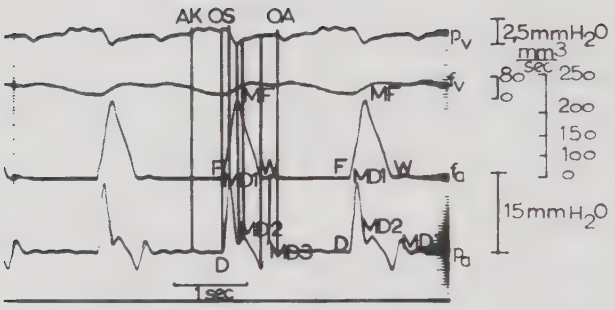


Abb. 7 Mit Tyrode-Lösung durchströmtes Froschherz in situ (Versuch 31.X.60), "Normalkurven" der vier registrierten Größen (von oben nach unten): p_v = venöser Druck, f_v = venöse Flußgeschwindigkeit, f_a = arterielle Flußgeschwindigkeit, p_a = arterieller Druck.
Bei p_v und p_a können die Nullinien nicht angegeben werden, ablesbar sind die nur relativen Druckwerte d.h. Druckschwankungen.
(Nähere Erklärung siehe Text.)

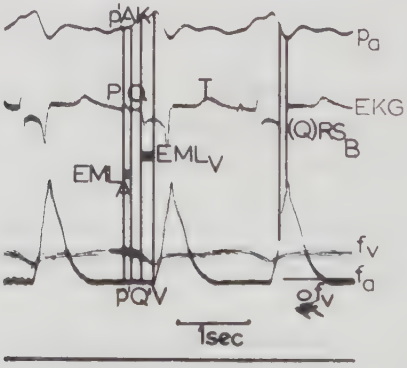


Abb. 8 Mit Tyrode-Lösung durchströmtes Froschherz in situ (Versuch 6.V.60), Normalkurven (von oben nach unten): p_v = venöser Druck, EKG, f_v = venöse Flußgeschwindigkeit und f_a = arterielle Flußgeschwindigkeit.

Da eine Kurvenanalyse ohne Zuhilfenahme des EKG unbefriedigend bleibt, sind in einem anderen Versuch die elektrischen und die mechanischen Vorgänge gleichzeitig registriert worden. Das EKG wurde mit je einer an Basis und Spitze des Ventrikels liegenden Elektrode abgeleitet und mit Hilfe eines Spiegelgalvanometers der Fa. Siemens photokymographisch aufgezeichnet. In Abb. 8 entfällt die arterielle Druckkurve zugunsten des EKG.

Das Ansteigen der Kurven entspricht einer Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit oder des Druckes, das Absteigen der Kurven entspricht demzufolge einer Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit oder des Druckes. Die venösen Kurven zeigen die Phasen der Anfüllung, die arteriellen Kurven die Phasen der Entleerung.

Der durch die Ventrikelsystole hervorgerufene Anstieg der arteriellen Druckkurve D beginnt gleichzeitig mit dem Anstieg der arteriellen Flußgeschwindigkeitskurve F. (Abb. 7). Der arterielle Druck erreicht jedoch sein Maximum MD1 ca. um die Hälfte früher als der arterielle Fluß MF. Die beiden kleinen Zacken der arteriellen Druckkurve MD2 und MD3 werden noch weiter unten besprochen.

Die Frage, ob der Beginn des Anstiegs der arteriellen Flußgeschwindigkeitskurve mit dem Beginn der Ventrikelsystole zeitlich übereinstimmt, wurde mit Hilfe des EKG beantwortet (Abb. 8). Fällt man von Q das Lot auf die arterielle Flußgeschwindigkeitskurve, so erhält man Q'. (Zwar fehlt dem Frosch-EKG die Q-Zacke, jedoch wird als Q der Punkt bezeichnet, aus dem die R-Zacke ansteigt). Addiert man nun zu Q' auf der arteriellen Flußgeschwindigkeitskurve die elektromechanische Latenzzeit des Ventrikels EML_V (ungefähr 100 msec) so bekommt man den Beginn der Ventrikelaustreibung V, der dem Beginn des Anstiegs der Flußgeschwindigkeitskurve entspricht. Nach Fischer, Nüssgen und Stoboy (1955) beträgt die elektromechanische Latenz des Ventrikels $99{,}6 \pm 11{,}36$ msec; in diesen Wert ist die Anspannungszeit der Kammer inbegriffen, die 33,7 % (ungefähr 30 msec) der elektro-mechanischen Latenz des Ventrikels dauert.

Bezieht man den zweiten Anteil des QRS-Komplexes auf den Bulbus, so beginnt dessen Kontraktion während der Austreibungsphase der Kammer. Unter Berücksichtigung einer elektro-mechanischen Latenzzeit fällt die Bulbuskontraktion in die zweite Hälfte der Ventrikelsystole und überdauert diese noch. Die Kontraktion des Bulbus cordis zeigt sich im absteigenden Schenkel der arteriellen Flußkurve als mehr oder weniger auffallende Ausbuchtung und als zweite kleine Zacke MD2 der arteriellen Druckkurve. Da beide Vorgänge in dieselbe Flußkurve eingehen, läßt sich zumeist nicht feststellen, wann die Kontraktion der Kammer beendet ist. Dies erschwert die Bestimmung der Austreibungszeit des Ventrikels. Um diese ermitteln zu können, wurde festgelegt, daß die Verlängerung des steil abfallenden Schenkels der arteriellen Strömungsgeschwindigkeitskurve bis zur Nullinie den Zeitpunkt des Endes der Ventrikelsystole angibt.

Bei Betrachtung der arteriellen Flußgeschwindigkeitskurve ist kurz nach der Ventrikelsystole eine kleine Zacke W erkennbar, deren ansteigender Schenkel mit dem Maximum der dritten kleinen Zacke MD3 der arteriellen Druckkurve übereinstimmt (Abb. 7). Dies ist dadurch erklärbar, daß der linke Truncus arteriosus - vom Bulbus bis zur Unterbindungsstelle - sich wie ein biologischer Windkessel verhält: nach Klappenschluß kommt es durch die elastischen Rückstellkräfte des gedehnten Truncus zu einem Druck- und Flußanstieg. In der arteriellen Flußgeschwindigkeitskurve kann sich dieser Anstieg gleich an die Austreibungsphase des Ventrikels und des Bulbus anschließen oder wie in Abb. 7 getrennt von ihr auftreten. Seine Größe ist von der je nach Präparation verschiedenen Länge des Truncus arteriosus zwischen Bulbus und Ligatur abhängig. Das Vorkommen dieser Zacke ist nebensächlich; sie konnte außerdem auch nicht regelmäßig beobachtet werden.

Die venösen Druck- und Flußgeschwindigkeitskurven sind nicht einander analog wie die arteriellen Kurven, sondern die venöse Strömungsgeschwindigkeitskurve verhält sich zur

venösen Druckkurve reziprok, d.h. einer Zunahme des venösen (veno-statischen) Druckes entspricht eine Abnahme der venösen Strömungsgeschwindigkeit. Abb. 8 zeigt die Ermittlung des Beginns der Vorhofkontraktion mit Hilfe des EKG. Hauptanhaltspunkte bleiben immer der Beginn des Anstiegs der venösen Druckkurve und der Abfall der venösen Flußgeschwindigkeitskurve. An der venösen Druckkurve sind im allgemeinen Veränderungen leichter zu erkennen, so daß diese auch allein zur Bestimmung der Vorhofkontraktion ausreicht. Fällt man von P das Lot auf die venöse Druckkurve, so erhält man P'. Addiert man zu P' die elektromechanische Latenzzeit des Atriums EML_A (ungefähr 70 msec), so bekommt man den Beginn der Vorhofkontraktion AK, der auch mit dem Anstieg der venösen Druckkurve übereinstimmt. (Nach Fischer, Nüssgen und Stoboy beträgt die elektro-mechanische Latenzzeit des Atrium $66 \pm 34{,}56$ msec.)

Da in den anderen Versuchen eine gleichzeitige EKG-Registrierung fehlt, wird der Beginn der Vorhofkontraktion nicht in der oben angeführten Weise sondern wie folgt bestimmt: Man geht von V der arteriellen Strömungsgeschwindigkeitskurve aus (V in Abb. 8 entsprechend D in Abb. 7) und zwar von rechts nach links. Man addiert - nach links - zu V die elektro-mechanische Latenzzeit des Ventrikels (ungefähr 100 msec) und die zu der Periodendauer gehörige PQ-Zeit (Tabelle Eitner) und subtrahiert davon - nach rechts - die elektro-mechanische Latenzzeit des Atrium (ungefähr 70 msec), hierdurch erhält man wiederum den Beginn der Vorhofkontraktion AK. Diese Bestimmung wird anhand der ersten Registrierungen zu Beginn der Durchströmung durhgeführt, wenn die Herzfrequenz noch annähernd normal ist, weil die Tabelle Eitner "PQ-Zeit in Abhängigkeit von der Herzperiodendauer" sich auf Untersuchungen am intakten Frosch bezieht.

Mit dem Beginn der Vorhofkontraktion tritt eine Verlangsamung der Füllung des Sinus ein, die sich im Anstieg der venösen Druckkurve und in der Abnahme der venösen Flußgeschwindigkeitskurve zeigt: Die Valvulae ostii sinus sind

durch den Druckanstieg im Vorhof geschlossen worden. Das Ende der Vorhofkontraktion fällt dort in den Anfang der Kammeraustreibung. Das Ostium venosum sinus OS wird geöffnet: Es kommt zu einem signifikanten Abfall des venösen Druckes und Anstieg der venösen Strömungsgeschwindigkeit. Die Vorhoffüllung beginnt. Der Anfang des darauf folgenden venösen Druckanstiegs fällt mit dem Maximum der arteriellen Flußgeschwindigkeitskurve zusammen. Der venöse Druck steigt allmählich an, während die venöse Flußgeschwindigkeit ein Maximum erreicht und dann langsam absinkt. Nach Beendigung der Ventrikelsystole gibt es eine zweite, aber schwächere Abnahme der venösen Strömungsgeschwindigkeit: das Ostium atrio-ventriculare OA ist geöffnet worden. Die venöse Flußgeschwindigkeitskurve überschreitet das zweite Maximum, der venöse Druck nimmt langsam zu, bis mit der nächsten Vorhofkontraktion der neue Herzzyklus eingeleitet wird.

In Abb. 7 erreicht die Füllung während einer Herzperiode zweimal die gleiche maximale Strömungsgeschwindigkeit. Nach einem schnellen Anstieg verläuft das erste Maximum jedoch flacher als das zweite Maximum, das außerdem rascher abnimmt. Die Füllung des Vorhofs dauert länger als die Füllung der Kammer nach Öffnung des Ostium atrio-ventriculare bis zum Beginn der Vorhofkontraktion.

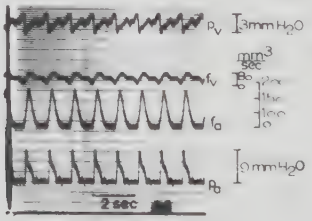


Abb. 9 Mit Tyrode-Lösung durchströmtes Froschherz in situ. Ausschnitt aus Originalkurve (Versuch 2.XI.60): Das Maximum der venösen Flußgeschwindigkeit ist während der Austreibungszeit größer als während der Füllzeit der Kammer. p_v = 15 mm H_2 O; p_a = 100 mm H_2 O.
Anordnung wie in Abb. 7.

In 2/3 aller Versuche ist das Maximum der venösen Strömungsgeschwindigkeit während der Austreibungszeit größer, weil dann durch das Tiefertreten der Ventilebene ein Sog in den Vorhöfen, Sinus und Venen zustandekommt. Dies ist besonders bei hohen Frequenzen ausgeprägt (Abb. 9).

In den drei angeführten Abbildungen wird in keinem Zeitpunkt während eines Herzzyklus die venöse Strömungsgeschwindigkeit null. Der Sinus wird demnach in jedem Moment mehr oder weniger angefüllt. Bei höheren Anfüllungsdrucken von 30 und 40 mm H_2O sinkt die venöse Flußgeschwindigkeitskurve während der Vorhofkontraktion unter die Nullinie ab: es wird Flüssigkeit zurückgepumpt! Dieser Rückpump ist Ausdruck einer funktionellen Klappeninsuffizienz und tritt meist sofort oder spätestens nach der ersten Stunde vom Durchströmungsbeginn an auf. Die Herzfrequenz ist durch den hohen venösen Druck bedingt niedrig, die Dauer der Diastole ist dadurch doppelt so lang wie die Dauer der Systole. In diesem Fall erreicht die venöse Flußgeschwindigkeit nach einem raschen systolischen Anstieg ihr Maximum erst nach Eröffnung der av-Klappen und sinkt dann schnell wieder ab. (Abb. 10)

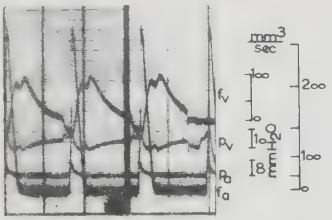


Abb. 10 Mit Winter-Ringer-Lösung durchströmtes Froschherz in situ, Ausschnitt aus Originalkurve (Versuch 23.III.60): Absinken der venösen Flußgeschwindigkeitskurve unter die Nullinie. p_v = 30 mm H_2O; p_a = 100 mm H_2O. Anordnung der Kurven (von oben nach unten): f_v = venöse Flußgeschwindigkeit, p_v = venöser Druck, p_a = arterieller Druck, f_a = arterielle Flußgeschwindigkeit.

Durch hohe arterielle Ausflußdrucke von 300 und 400 mm H_2O kann ebenfalls ein Rückpump hervorgerufen werden. Die arterielle Strömungsgeschwindigkeitskurve sinkt unter die Nullinie ab (Abb. 11).

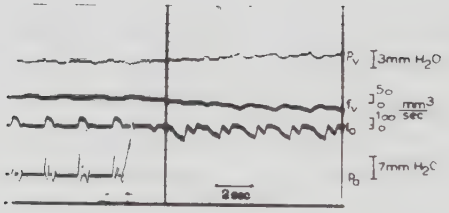


Abb. 11 Mit Tyrode-Lösung durchströmtes Froschherz in situ, Ausschnitt aus Originalkurve (Versuch 2.XII.60): Absinken der arteriellen Flußgeschwindigkeit unter die Nullinie durch Umschalten von p_a = 100 mm H_2O auf p_a = 350 mm H_2O (↑). p_v = 15 mm H_2O. Anordnung der Kurven wie in Abb. 7.

IV. Kurvenauswertung

Aus den zahlreichen Meßgrößen, deren Bestimmung auf Grund der Analyse der vier registrierten Größen ermöglicht wird, sind vornehmlich folgende Größen für die Auswertung der Kurven ausgewählt worden:

a) Die Kontraktionsstärke des Ventrikels,
b) die Austreibungszeit des Ventrikels,
c) die AV-Zeit (Überleitungszeit) und
d) die Herzperiodendauer bzw. Herzfrequenz.

Ad a): Als Maß für die Kontraktionsstärke des Ventrikels dient die maximale Amplitude des arteriellen Druckes. Zu dem in Millimeter gemessenen Wert wird der entsprechende p_a-Wert in mm H_2O der Eichkurve der arteriellen Druckkapsel entnommen. Die Kontraktionsstärke gibt ein Maß für die Inotropie des jeweiligen Froschherzens.

Ad b): Die Austreibungszeit des Ventrikels, die anhand der Kurve der arteriellen Strömungsgeschwindigkeit bestimmt wird, ist die Zeit in msec vom Beginn bis zum Ende der Kammerkontraktion. Das Ende der Kammerkontraktion wird, wie bereits oben in der Kurvenanalyse angegeben, festgelegt.

Ad c): Die AV-Zeit ist die Zeit in msec zwischen dem Beginn der Atriumkontraktion und dem Beginn der Ventrikelkontraktion, die wie in der Kurvenanalyse beschrieben bestimmt werden. Die Größe der AV-Zeit läßt eine Beurteilung der Erregungsleitung im jeweiligen Froschherzens zu.

Ad d): Aus der Herzperiodendauer Pe, die anhand der arteriellen Flußgeschwindigkeitskurve bestimmt wird, ergibt sich die indirekte Bestimmung der Herzfrequenz nach $F = 60/Pe$.

Diese vier Meßgrößen werden nach dem Versuch aus den Registrierkurven bestimmt und dann graphisch aufgetragen, während des Versuches werden Herzfrequenz und Herzminutenvolumen mit Hilfe von Stoppuhr und Meßzylinder fortlaufend festgelegt und aufgezeichnet, ebenso das Schlagvolumen. Die Bestimmung der Schlagvolumina erfolgt einmal

indirekt aus dem Herzminutenvolumen HMV und der Herzfrequenz F nach der Beziehung: V_s = HMV/F; zum anderen durch Planimetrierung der arteriellen Flußgeschwindigkeitskurve.

Zur letztgenannten Methode ist zu bemerken, daß es ohne weiteres nicht möglich ist, die Schlagvolumina auf Grund der arteriellen Strömungsgeschwindigkeitskurve zu bestimmen. Da die Kurven eine Funktion der Form Skt = f(t) (Skt = Skalenteile, vgl. Abb. 12) darstellen und die Eichkurven der Strompendel keine lineare Beziehung zwischen der Flußgeschwindigkeit (mm^3/sec) und den Ausschlägen (mm) ergeben, führt eine direkte Planimetrierung der Flächen unter den Kurven zu falschen oder ungenauen Ergebnissen; die Flächen sind den entsprechenden Schlagvolumina nicht direkt proportional. Es ist daher erforderlich, die Flußgeschwindigkeitskurven der Funktion Skt = f(t) umzuzeichnen, so daß Kurven der Funktion v = f (t) erhalten werden. Die zu verschiedenen Ordinaten der Flußgeschwindigkeitskurve gehörenden Strömungsgeschwindigkeiten werden der Eichkurve entnommen und über der Zeit aufgetragen. In Abb.12 liegt eine schematische Darstellung und in Abb. 13 ein Beispiel einer derartigen Umzeichnung vor. Durch Planimetrierung der Flächen unter den neu gewonnenen Kurven werden nach Multiplikation mit einem Umrechnungsfaktor die gesuchten Schlagvolumina erhalten. Der Umrechnungsfaktor ergibt sich aus dem Verhältnis: mm^3/mm^2.

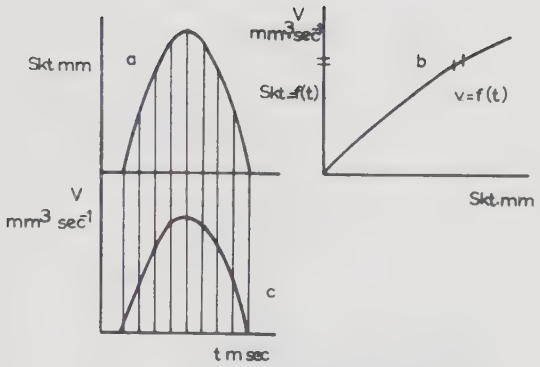
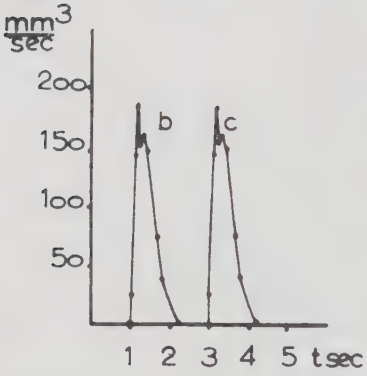
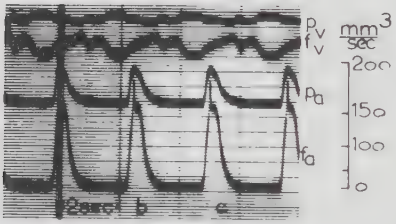


Abb. 12

Zur Erklärung der Umzeichnung der arteriellen Flußgeschwindigkeitskurve: a) Schema einer Flußgeschwindigkeitskurve; b) Schema der Eichkurve eines Strompendels und c) Schema einer umgezeichneten Flußgeschwindigkeitskurve (näheres siehe Text).



I



II

Abb. 13 Arterielle Flußgeschwindigkeitskurve:
I Umzeichnung, II Originalkurve.

zu I

Umrechnungsfaktor

600 mm^2 = 200 mm^3

1 mm^2 = $\frac{2}{6}$ mm^3

1 mm^2 = $\frac{1}{3}$ mm^3

zu II

Austreibungszeit b = 1,21 sec
c = 1,25 sec

Fläche bei b = 268 mm^2
" " c = 280 mm^2

Schlagvolumen bei b = 89,3 mm^3
" " c = 93,3 mm^3

V. Normalverlauf der Versuche

Eine wichtige Voraussetzung für die Festlegung des Beginns der Durchströmung mit Glykosidlösung und die Untersuchung der Glykosidwirkungen am durchströmten Froschherzen in situ bildet die Kenntnis des sogenannten Normalverlaufs der Versuche, d.h. des Verlaufs der Versuche bei ausschließlicher Durchströmung mit Blutersatzflüssigkeit. Da die hier angewandte Registriertechnik es nicht ermöglicht, unmittelbar den gesamten Versuchsverlauf zu erfassen, wird dazu die bereits oben (unter Kurvenauswertung) angegebene Bestimmung der Frequenz, des Minuten- und Schlagvolumens des Froschherzens bevorzugt. Mit Hilfe dieser einfachen Methode werden die drei Größen gemessen und sofort graphisch aufgetragen. Aus dem Verlauf der so erhaltenen Kurven ist eine Änderung der Herztätigkeit jederzeit ersichtlich.

Die Versuche sind zeitlich getrennt nacheinander mit drei Durchströmungsflüssigkeiten unterschiedlicher Zusammensetzung durchgeführt worden und haben untereinander noch in der Art der Vorbehandlung und in der Höhe des arteriellen und venösen Druckes differiert. Deshalb erfolgt die Beschreibung des Normalverlaufs der Versuche
a) während der Durchströmung mit Tyrode-Lösung,
b) " " " " Sommer-Ringer-Lösung und
c) während der Durchströmung mit Winter-Ringer-Lösung.

Ad a): Bei den Versuchen im Herbst 1960 ist während der Durchströmung mit Tyrodelösung zumeist der in Abb. 14 gezeigte Verlauf der Kurven beobachtet worden: Mit dem Beginn der Durchströmung setzt eine lebhafte Herztätigkeit ein (siehe Meßwerte in der 25. min nach Beginn der Durchströmung). Die Herzfrequenz entspricht hier ungefähr 30 min lang den Normalwerten. Das Herzminutenvolumen wie auch das Schlagvolumen nehmen aber schnell ab und behalten ihre Endwerte bei bis zum Anstieg, der im allgemeinen zwischen der 70. bis 110. min beginnt und in Abb. 14 für das Schlagvolumen nach der 75. min und für das

Minutenvolumen nach der 135. min eintritt. Währenddessen fällt die Herzfrequenz erst steil von der 75. bis 110. min und dann weiterhin sehr langsam ab. Das Schlagvolumen nimmt mit abnehmender Frequenz zur Aufrechterhaltung des Minutenvolumens zu, das von der 150. bis zur 210. min ein gleichmäßiges Niveau aufweist. Das Schlagvolumen erreicht erst in der 200. min ein gleichmäßiges Niveau, so daß das weitere Absinken der Frequenz eine langsame Abnahme des Minutenvolumens um ungefähr 20 % nachsichzieht. Von diesen relativ geringen Schwankungen des einen oder anderen Meßwertes abgesehen, kann man nach der 200. min von einem gleichmäßigen Niveau für alle drei Meßwerte sprechen; von der 370. min bis zum Versuchsende in der 440. min verläuft es besonders ausgeglichen.

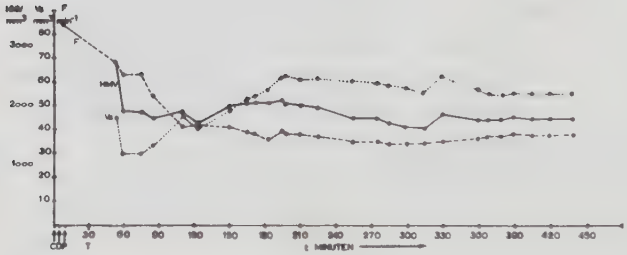


Abb. 14 Durchströmung eines Froschherzens in situ mit Tyrode-Lösung: Normalverlauf, Versuch 8.XI.60 (ran. esculent. ♂, 37g).
p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O; HMV = Herzminutenvolumen; V_s = Schlagvolumen; F = Herzfrequenz; T = Tyrode-Lösung; C = Curaresierung mit Pl 144 0,3 ml; D = Dezerebrierung; P = Präparationsbeginn.

In den anderen Versuchen wird im allgemeinen ein gleichmäßiges Niveau nach der 120. bis 170. min erreicht. Es wird entweder von den drei Meßgrößen beibehalten oder nur von dem Minutenvolumen, wenn zu dessen Aufrechterhaltung eine Schlagvolumenvergrößerung wegen einer auftretenden Frequenzverminderung erforderlich ist. Häufig liegen die Minuten- und Schlagvolumenwerte hierbei über den Ausgangswerten. In einigen Versuchen steigen Minuten- und Schlagvolumen von relativ niedrigen Werten zu Beginn der Durchströmung bis zum Erreichen des Niveau an (Abb. 15).

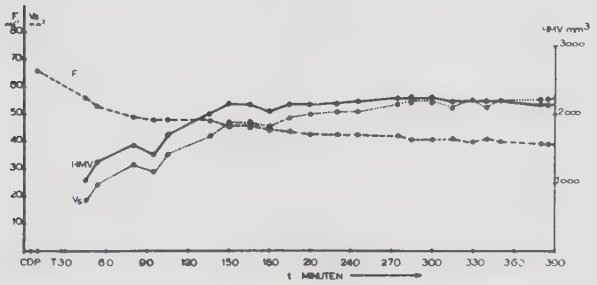


Abb. 15 Durchströmung eines Froschherzens in situ mit Tyrode-Lösung. Normalverlauf, Versuch 9.XII,60; nach der 390. min Beginn der Oleander-Durchströmung.
Ran. esculent. ♂ , 38 g; p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O; HMV = Herzminutenvolumen; Vs = Schlagvolumen; F = Herzfrequenz; T = Tyrode-Lösung; C = Curaresierung mit Pl 144 0,3 ml; D = Dezerebrierung; P = Präparationsbeginn.

Die Herzfrequenz zeigt in allen Versuchen ein übereinstimmendes Verhalten: Zu Beginn der Durchströmung sinkt die Frequenz in einer mehr oder weniger steilen Kurve schnell ab und bleibt dann entweder auf einem Niveau stehen oder sinkt langsam weiter ab. Diese Herzfrequenz/Zeit-Beziehung ist aus Kurve der Abb. 5 ersichtlich. Abb. 16 zeigt eine Kurve über das Schlagvolumen/Frequenz-Verhalten im Herbst 1960. Das Schlagvolumen wird durch die Herzperiodendauer bzw. Herzfrequenz modifiziert: Mit abnehmender Frequenz nimmt das Schlagvolumen zu. In Abb. 17 wird ein relativ hohes Herzminutenvolumen von der 100. min bis zum Einsetzen der Glykosiddurchströmung in der 270. min aufrechterhalten; die Frequenzabnahme wird laufend durch einen Anstieg des Schlagvolumens ausgeglichen. Dieses Verhalten wird auch durch Ausschnitte aus den in zeitlichen Abständen erfolgten Registrierungen verdeutlicht (Abb. 18).

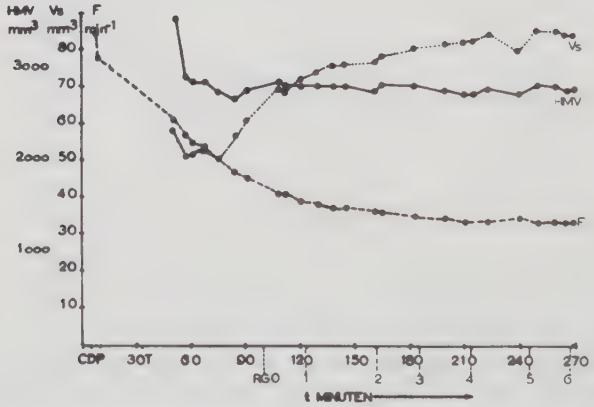


Abb. 17 Durchströmung eines Froschherzens in situ mit Tyrode-Lösung: Normalverlauf, Versuch 31.X.60 (ran. esc. ♂, 34 g); nach der 270. min Beginn der Digitoxin-Durchströmung (s. Abb. 25). p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O; Rg = Registrierungsnummer; weitere Kennzeichnung und Vorbehandlung wie in Abb. 14.

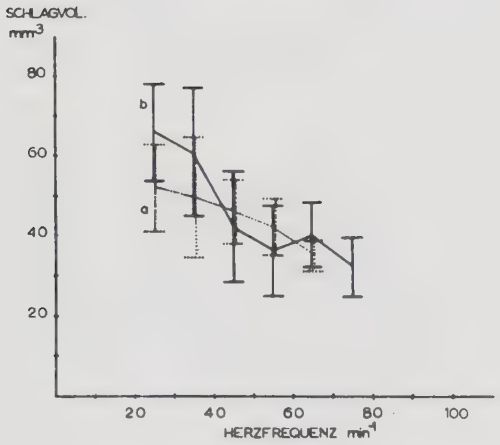


Abb. 16 Verhalten des Schlagvolumens in Abhängigkeit von der Herzfrequenz
Kurve a bei Durchströmung mit Tyrode-Lösung im Sommer 1960,
Kurve b " " " " " " Herbst 1960.
Darstellung der Mittelwertskurven aus Mittelwerten der Einzelversuche mit Angabe der mittleren Abweichung ($\pm$ 1σ).

Tabelle 3

Bedingung	Frequenz-klasse	n	M	σ	σ%
Tyrode-Lösung	20 - 29	3	51,77	± 11,14	21,5
Sommer 1960	30 - 39	6	49,33	± 15,62	31,6
Kurve a	40 - 49	10	45,84	± 8,48	18,5
	50 - 59	9	42,20	± 7,47	17,7
	60 - 69	6	35,16	± 3,50	10,0
Tyrode-Lösung	20 - 29	2	66,16	± 13,02	19,7
Herbst 1960	30 - 39	10	61,00	± 16,28	25,8
Kurve b	40 - 49	18	42,16	± 14,18	33,7
	50 - 59	18	36,37	± 11,27	31,2
	60 - 69	13	39,89	± 8,43	21,0
	70 - 79	3	32,17	± 7,56	23,5

n ist die Anzahl der Einzelversuche (Messungsreihen). M ist das arithmetische Mittel aus den arithmetischen Mitteln der Einzelversuche pro Frequenzklasse. Es ist absichtlich mit den Mittelwerten für die einzelnen Frequenzklassen gerechnet worden, weil die Anzahl der Einzelwerte pro Frequenzklasse unterschiedlich ist. σ ist die mittlere Abweichung des Mittelwertes der Einzelversuche pro Frequenzklasse vom Mittelwert M errechnet nach der Formel

$$\sigma = \pm\sqrt{\frac{\sum d^2}{n - 1}}$$

σ% ist die mittlere Abweichung der Mittelwerte der Einzelversuche pro Frequenzklasse vom Mittelwert M in Prozent des Mittelwertes M.

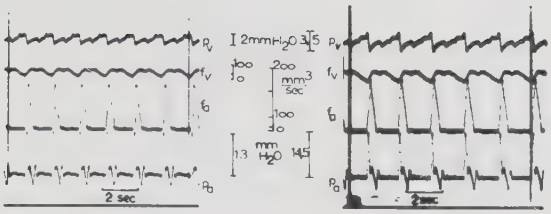


Abb. 18 Zu Abb. 17: Ausschnitte aus der Originalkurve a) Registrierung 1 und b) Registrierung 6.

Die Kurven der drei Meßgrößen stimmen in ihrem Verlauf in allen Versuchen überein, ihre Werte weisen jedoch Abweichungen auf, die auf den jeweiligen Zustand des Froschherzens zurückzuführen sind. Vorbehandlung und Präparation erfolgten nach einem zeitlich festgesetzten Schema, nur der Beginn der Durchströmung variierte zwischen der 25. bis 35. min nach Versuchsbeginn bzw. der 15. bis 25. min nach Präparationsbeginn.

Wie der Normalverlauf der Versuche zeigt, wird das vom Herzminutenvolumen erreichte Niveau bis zum willkürlichen Versuchsende nach 400 bis 510 min beibehalten und durch die Frequenz/Schlagvolumen-Beziehung immer wieder "eingependelt". Die Schlagvolumenvergrößerung hält stets mit der Frequenzabnahme zur Aufrechterhaltung des Minutenvolumens Schritt, es sind keine "Ermüdungserscheinungen" an den Froschherzen während der Gesamtversuchsdauer erkennbar. Dies ist, wie ein Vergleich mit dem weiter unten beschriebenen Versuchsverlauf während der Durchströmung mit Winter-Ringer-Lösung zeigt, wahrscheinlich auf die günstig gewählten venösen und arteriellen Druckwerte zurückzuführen. Bei einem Zulaufdruck von 15 mm H_2O wird das Froschherz so angefüllt, daß seine Größe annähernd derjenigen entspricht, wie sie kurz nach Eröffnung des Brustraumes, wenn der Blutverlust

noch gering ist, vorliegt. Der arterielle Druck von 100 mm H_2O liegt innerhalb des Bereichs des Schlagvolumenoptimums, bei p_a-Werten über 200 mm H_2O nimmt das Schlagvolumen laufend ab.

240. bis 300 min nach Versuchsbeginn erfolgt die Glykosiddurchströmung, wenn der Kurvenverlauf mindestens 60 min lang ein gleichmäßiges Niveau aufgewiesen hat. Der Normalverlauf des Versuches bei ausschließlicher Durchströmung mit Tyrode-Lösung ist bekannt, so daß eine Veränderung der drei Meßwerte während der Durchströmung mit Versuchslösung als Glykosidwirkung angesehen werden kann.

Die Glykosidlösungen sind unter denselben p_v-Bedingungen auch am "ermüdeten" Froschherz geprüft worden. Der arterielle Druck wird auf 300 bis 400 mm H_2O für ungefähr 120 min erhöht. Nach Rückschaltung auf den ursprünglichen arteriellen Druck von 100 mm H_2O steigen in 50 % der Versuche Herzminuten- und Schlagvolumen wieder an, die Werte liegen aber unter den Ausgangswerten und nehmen dann laufend ab: die Herzkraft läßt nach (Abb. 19).

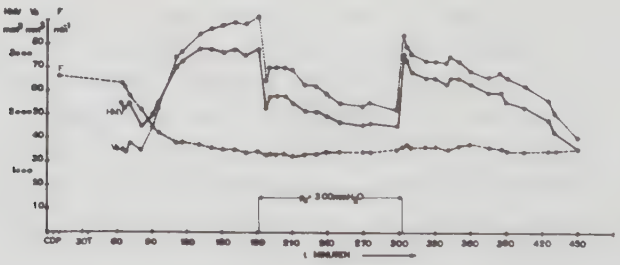


Abb. 19 Durchströmung eines Froschherzens in situ mit Tyrode-Lösung: Verlauf bei zwischenzeitlicher Erhöhung des arteriellen Druckes, Versuch 15.XI.60 (ran.esculent. ♂,37 g). p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O und 300 mm H_2O; weitere Kennzeichnung und Vorbehandlung wie in Abb. 14.

Bei der anderen Hälfte der Versuche wird durch die p_a-Erhöhung eine entgegengesetzte Wirkung hervorgerufen: Nach Rückschaltung auf p_a = 200 mm H_2O steigen Herzminuten- und Schlagvolumen über die Ausgangswerte an, das Minutenvolumen bis zu 60 % und das Schlagvolumen bis zu 100 %. In den ersten 5 min nehmen Minuten- und Schlagvolumen schnell ab, bis sie ein gleichmäßiges Niveau einnehmen, das immer noch über den Ausgangswerten liegt. In diesen letzteren Fällen weisen Herzminuten- und Schlagvolumen vor der Erhöhung des arteriellen Druckes relativ niedrige Ausgangswerte auf, die Froschherzen sind bereits vor Versuchsbeginn leicht "ermüdet". Durch die p_a-Erhöhung werden die sogenannten "Reservekräfte" des Herzmuskels beansprucht, so daß nach p_a-Erniedrigung Herzminutenvolumen und Schlagvolumen erst "normale" Werte einnehmen. - Die Herzfrequenz wird durch die p_a-Erhöhungen zumeist wenig beeinflußt. - Die Durchströmung mit Glykosidlösung erfolgt 380 bis 460 min nach Versuchsbeginn.

Bei den im Sommer 1960 von Mitte Juli bis Mitte August durchgeführten Versuchen ist Tyrodelösung als Durchströmungsflüssigkeit verwendet worden. Bei diesen Vorversuchen für die Experimente im Herbst 1960 fehlt die photokymographische Registrierung. 1/3 der Versuche verläuft ähnlich den Versuchen im Herbst 1960: Herzminuten- und Schlagvolumen fallen kurz ab, nehmen nach der 60. bis 100. min zu und erreichen in der 100. bis 190. min ein gleichmäßiges Niveau oder steigen zu diesem von relativ niedrigen Ausgangswerten an. In 2/3 der Versuche folgt dem Anstieg des Herzminuten- und des Schlagvolumens bis zu einem Maximum in der 120. bis 240. min ein langsamer Abfall, d.h. die Herzkraft läßt nach.

Die Durchströmung mit Glykosidlösung setzt 180 bis 240 min nach Versuchsbeginn ein, wenn Minuten- und Schlagvolumen für mindestens 60 min unveränderte Werte beibehalten oder das Maximum überschritten haben.

Die beiden Kurven über das Verhalten der Herzfrequenz während der Durchströmung mit Tyrode-Lösung im Sommer und Herbst 1960 unterscheiden sich kaum voneinander (Abb. 5). Vergleicht man dagegen die beiden Kurven "Schlagvolumen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz" im Sommer und Herbst 1960 miteinander, so zeigt sich, daß beide Kurven bei Frequenzen zwischen 40 bis 80 zwar übereinstimmen, die Herbstversuche jedoch bei Frequenzen zwischen 20 bis 40 höhere Schlagvolumina aufweisen. Im Sommer sind die Schlagvolumina viel kleiner, so daß bei niedrigen Frequenzen das Minutenvolumen nicht aufrechterhalten werden kann. Die Herzen sind schnell "ermüdet". Deshalb werden auch im Sommer kaum Versuche durchgeführt.

Ad b): Bei den Versuchen ab Mitte Mai 1960 dient Sommer-Ringer-Lösung als Durchströmungsflüssigkeit. 2/3 der Versuche erfolgen unter denselben Bedingungen (Vorbehandlung, venöser und arterieller Druck) wie die Versuche, bei denen mit Tyrodelösung durchströmt worden ist. Kurz nach Durchströmungsbeginn treten starke Schwankungen der Herzfrequenz, des Minuten- und Schlagvolumens auf, ebenso Störungen der Reizleitung. In einigen Fällen kommt es zum Kammerstillstand. Mitte Juni wird diese Versuchsreihe abgebrochen.

Ad c): Bei der Aufnahme dieser Arbeit im Oktober 1959 ist zunächst Ringer-Lösung, Winter-Ringer-Lösung nach De Boer, als Durchströmungsflüssigkeit verwendet worden. Diese Versuche unterscheiden sich von den späteren mit Tyrode-Lösung als Durchströmungsflüssigkeit durch die bereits beschriebene andere Art der Vorbehandlung und durch höhere Anfüllungsdrucke von p_v = 30 - 50 mm H_2O. Im Herbst 1959 ist der Normalverlauf der Versuche unter verschiedenen p_v- und p_a-Bedingungen untersucht und im Winter 1959/60 sind die ersten Durchströmungen mit Glykosidlösung durchgeführt worden.

Die Versuche zeigen in ihrem Normalverlauf ein übereinstimmendes Verhalten: 90 bis 210 min nach Beginn der Prä-

paration fällt das Herzminutenvolumen steil auf die Hälfte der Ausgangswerte ab. Der Abfall von dem anfänglich hohen Minutenvolumen erfolgt umso später, je länger die Präparation dauert und je niedriger der venöse Anfüllungsdruck ist. Das Minutenvolumen nimmt langsam ab und kann sogar für kurze Zeit konstant bleiben. Die Frequenz verhält sich entsprechend sie fällt erst steil, dann langsam ab. Die Frequenzwerte liegen bedeutend niedriger als die während der Durchströmung mit Tyrode-Lösung (s.Kurve a der Abb. 5). Wie ersichtlich zieht der Abfall der Frequenz keine Zunahme des Schlagvolumens zur Aufrechterhaltung des Minutenvolumens nach sich. Das Schlagvolumen fällt zumeist ab oder nimmt, wie Abb. 20 zeigt, kurzfristig unbedeutend zu.

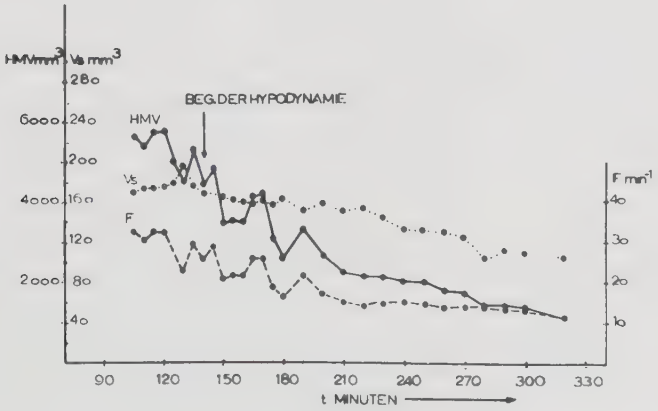


Abb. 20 Durchströmung eines Froschherzens in situ mit Winter-Ringer-Lösung: Normalverlauf, Versuch 14.XII.59 (ran.esculent. ♂, 40 g). Vorbehandlung: Dekapitation und Denervierung.
p_v = 50 mm H_2O; p_a = 100 mm H_2O. HMV = Herzminutenvolumen; Vs = Schlagvolumen; F = Herzfrequenz. t_o = Versuchsbeginn.

In diesen Versuchen wird die erwünschte "Ermüdung" des Froschherzens durch die hohen venösen Drucke hervorgeru-

fen. Die Herzen sind dabei prall gefüll und überdehnt. Der Beginn des Nachlassens der Herzkraft wird als Beginn der "Hypodynamie" bezeichnet.

120 bis 210 min nach Präparationsbeginn erfolgt die Durchströmung mit Glykosidlösung, wenn das Minutenvolumen auf die Hälfte abgesunken ist. In 1/4 dieser Versuche im Winter 1959/60 beträgt der venöse Druck p_v = 40 und in 3/4 der Versuche p_v = 30 mm H_2 O.

VI. Pharmakologische Untersuchungen

1. Einführung

Wir wählten für unsere Untersuchungen einen Auszug aus der Droge "Nerium Oleander", über den bereits eine an unserem Institut mit Hilfe einer plethysmographischen Methode durchgeführte Arbeit von W.Knoll(1953) vorliegt. Um die Eignung unserer Methode für die Prüfung herzwirksamer Pharmaka allgemein festzustellen, hielten wir es für erforderlich, ein Reinglykosid zum Vergleich heranzuziehen. Wir entschieden uns für Digitoxin.

Unsere Methodik ermöglicht es, durch Messungen laufend den Zustand des Froschherzens festzustellen. Durch die Ermittlung des Normalverlaufs der Versuche kann ein Abweichen von diesem nach Zugabe von Glykosiden als Glykosidwirkung angesehen werden. Demnach wären mit dieser Methode die Voraussetzungen für die Durchführung pharmakologischer Untersuchungen gegeben.

2. Digitoxin und Nerium Oleander

Es gelang erstmalig Nativelle 1869, ein Kristallisat aus den Blättern von Digitalis purpurea L. zu erhalten, das bereits ein nahezu reines Gemisch aus Digitoxin und Gitoxin war. Die Reindarstellung des Digitoxins erfolgte erst durch Cloetta 1920. Wie Stoll und Kreis 1935 im Zusammenhang mit der Isolierung der beiden genuinen Glykoside aus den frischen Blättern nachwiesen, wird das Digitoxin erst während der Ernte und Trocknung durch partielle enzymatische Hydrolyse gebildet. Dabei geht das genuine Purpureaglykosid A unter Einwirkung des Enzyms Digipurpidase rasch in Digitoxin und Glukose über.

Digitoxin ist das wirksamste Glykosid der Digitalis purpurea.

Die ersten Untersuchungen über die Wirkstoffe der Blätter von Nerium Oleander L. wurden von Latour 1856 veröffent-

licht. 1861 gelang Lukomski der Nachweis von 2 "Alkaloiden" die er Oleandrin und Pseudocurarin nannte. Schmiedeberg isolierte 1883 stickstoffreie Substanzen, die er als Oleandrin, Neriin und Neriantin bezeichnete. Nach Straub (1918) sollen mindestens 8 Glykoside in den Oleanderblättern enthalten sein. Die Konstitution der Oleander-Steroidglykoside wurde durch Flury und Neumann (1937), Tscheche und Mitarb. (1937, 1938, 1954) ermittelt: Danach sind die Oleanderglykoside Oleandrin, Desacetyloleandrin, Adynerin und Neriantin Steroidglykoside vom Digitalis-Strophanthus-Typ mit einem Butenolidring, deren Aglykone Oleandrigenin, Adynerigenin, Desacetyloleandrigenin (Gitoxigenin) und Neriantogenin am C_3-Atom mit den Zuckern L-Oleandrose, D-Diginose und D-Glukose glykosidisch verbunden sind. Die Annahme von Tscheche und Snatzke (1955), daß es sich bei den nativen Oleander-Steroidglykosiden um Glucose-reichere Glykoside handele, wurde durch A.M.Llopis (1955, 1956) bestätigt. Die Isolierung von Oleandrin-Monoglucosid und Oleandrin-Diglucosid in Reinsubstanz gelang erstmalig Görlich (1961) Görlich fand, daß etwa 90 % der Steroidglykoside als wasserlösliche Gluco-Oleandrine vorlagen. Weiter ergab die chromatographische Analyse eines Extraktes aus getrockneten Blättern von Nerium Oleander L., daß die Steroid- und Flavonglykoside in etwa gleichen Mengen enthalten waren (5,0 bzw. 5,5 g/kg Droge). Hauptkomponente der Flavonglykoside war mit etwa 90 % das Rutin (Quercetin-3-rhamnoglucosid), daneben wurden noch Kämpherol-3-rhamnoglucosid und Quercetin identifiziert. Die erste Isolierung von Rutin und Quercetin-3-rhamnoglucosid gelang bereits 1956 Hörhammer, Wagner und Luck.

Die ersten Hinweise über die pharmakologischen Beziehungen der herzwirksamen Stoffe des Nerium Oleander zu denen der Digitalis purpurea gab 1882 Schmiedeberg. Flury und Neumann (1935) beobachteten bei Untersuchungen von Oleandrin und dessen Aglukon Oleandrigenin u.a. einen tonischen Stillstand des isolierten Froschherzens durch Oleandrin 1 : 500 000. Neumann und Lindner (1937) zählten

die "Herzgifte" des Nerium Oleander zu den Derivaten des Gitoxigenins und wiesen dem Oleandrin innerhalb dieser Gruppe in Versuchen am Frosch und an der Katze die stärkste pharmakologische Wirkung zu. Bezogen auf Gitoxigenin betrug die relative Wirksamkeit des Oleandrins das Hundertfache. Sie stellten fest, daß noch durch Oleandrin 1 : 1 500 000 ein tonischer Stillstand des isolierten Temprarienherzens herbeigeführt wurde, der auch durch Auswaschen nicht vollständig behoben werden konnte.

Hildebrand (1936, 1937) und Herre (1937) führten vergleichende Untersuchungen über die Kumulation und Bindungsgeschwindigkeit am Meerschweinchen von alkoholfreien Auszügen aus Digitalis und Digitaloiden u.a. auch Oleander, sowie Digitoxin und g-Strophanthin durch. Die schnellste Bindungsgeschwindigkeit besaß der Oleander-Auszug, dann folgten g-Strophanthin und in großem Abstand Digitoxin. Die Entgiftungsgröße der Glykoside wurde als Ausdruck der Kumulationsneigung ("Kumulation der Substanz") angesehen. Oleander wurde im Gegensatz zu Digitoxin sehr schnell entgiftet. Für diese Untersuchungen wurden die Froschdosenwerte der Glykoside und Glykosidgemische, die nach Straub "Verkehrswerte" darstellen, zugrundegelegt. Die Standardisierung der herzwirksamen Glykoside nach der "zeitlosen" Froschmethode verbessert in der Bestimmung der "LD 50"="dosis letalis 50" (Behrens, Kärber 1929, 1931, 1935), wurde in den folgenden Jahren immer mehr als unzulänglich angesehen. Der Vorzug wurde neben der Auswertung an der Katze nach Hatcher und Brody (1910), der Auswertung am Meerschweinchen nach Knaffl-Lenz (1926) gegeben. Straub (1940) u. Mitarb. (1941, 1942) ermittelten Umrechnungsfaktoren für Froschdosen aus "Titrationsergebnissen" am Meerschweinchen und untersuchten die Zeit-Menge-Beziehungen bei der Digitalisauswertung. Mit der Auffindung des Optimums der Infusionsgeschwindigkeit und der Konzentration am Meerschweinchen befaßten sich u.a. weiter Fromherz und Bächtold (1950), Hoffmann und Lendle (1951), Hildebrandt und Paas (1952) und Hildebrand (1954). Aus diesen biolo-

gischen Wirkwertbestimmungen ergeben sich jedoch keine Rückschlüsse auf therapeutische Dosierungen.

Die Möglichkeit einer Wirkstoffgehaltsbestimmung auf chemischem Wege von Auszügen herzwirksamer Glykoside hat sich erstmalig durch die Arbeiten von Görlich (1961) ergeben.

Im Gegensatz zu den angeführten toxikologischen Methoden steht die plethysmographische Methode von W. Knoll. Diese ermöglichte eine eingehende Analyse von Glykosidwirkungen, insbesondere eines Auszuges aus Nerium Oleander auf die Reizbildung, die spezifische Erregungsleitung und die Arbeitsmuskulatur des isolierten Froschherzens.

Die chemischen Wertbestimmungen ergaben, daß in der Droge Nerium Oleander neben den Steroidglykosiden in etwa gleicher Menge Flavonglykoside (90 % Rutin) vorhanden sind. Wie Böhm (1960) berichtete, kommt dem Rutin eine positiv inotrope Wirkung auf das Froschherz zu. Wenn auch die Steroidglykoside als Träger der Herzwirkung des Oleanders anzusehen sind, so tragen doch auch die Flavonglykoside zu der Gesamtwirkung bei.

3. Versuchsergebnisse

Von den pharmakologischen Versuchen konnten insgesamt 50 ausgewertet werden, davon entfallen 39 auf die Prüfung der Wirkung von Oleander- und 11 auf die von Digitoxin-Lösungen.

Als Versuchspräparate wurden das Reinglykosid Digitoxin (Merck) und Oleander-Perpurat (Knoll AG), ein nach einem besonderen Verfahren hergestellter Gesamtauszug aus den Blättern von Nerium Oleander, verwendet. Oleander-Perpurat ist standardisiert, 1 ml entspricht 400 MSE. Durch einen geringen Prozentsatz Äthylalkohol wird eine nachträgliche enzymatische Spaltung der Glykoside verhindert.

Die für die Versuche benötigten Verdünnungen werden bei Digitoxin aus einer äthylalkoholischen Stammlösung von

0,01 g/10 ml und beim Oleander-Perpurat aus diesem direkt durch Mischen mit Tyrode-, Sommer- oder Winter-Ringer-Lösung hergestellt. Nebenwirkungen des Alkohols sind bei den angewendeten Dosierungen ausgeschlossen.

Tab. 4 gibt einen Überblick über die Wirkung der Oleander- und Digitoxin-Lösungen auf die Herztätigkeit in verschiedenen Konzentrationen. Die Beurteilung erfolgt nach Herabsetzung, Intensivierung der Herztätigkeit oder Wirkungslosigkeit. Die Vielfältigkeit der "toxischen" Effekte kommt jedoch in dieser groben Einordnung nicht zum Ausdruck. Da in einigen Versuchen die hemmende Wirkung nur kurzfristig anhält, wird in diesen Fällen die Zeitdauer in Minuten hinzugesetzt.

Die Begriffe "Toxizität" bzw. "toxische" Wirkung werden hier in der üblichen Bedeutung gebraucht: als "toxische" Wirkungen werden diejenigen Wirkungen angesehen, durch die eine Abweichung vom Normalverlauf im negativen, d.h. schädigenden Sinne hervorgerufen wird. Unsere Meßgrößen lassen Beeinflussungen der Arbeitsmuskulatur, der Reizbildungsstätten und des spezifischen Erregungsleitungssystems erkennen. Diese Wirkungen betreffen aber im wesentlichen sogenannte "normale" Herzen in situ, wenn auch in manchen Fällen ein Leistungsabfall erzwungen worden ist, der als "Ermüdung" bezeichnet wird.

Am "geschädigten" Herzen - der ausgedehnte Begriff Schädigung soll hier im ganz allgemeinen Sinne ohne nähere Spezifizierung gebraucht werden - dürften jedoch Wirkungen von Oleander und Digitoxin, die wir oben als "toxisch" bezeichnet haben, durchaus erwünscht sein, d.h. also positiv gewertet werden können. Daher ist der von uns verwendete Begriff "Toxizität" nur auf unsere Modell-Untersuchungen beschränkt, darf also nicht als Werturteil angesehen werden. Eine solche "toxische" Wirkung muß auch als "Wirkung" aufgefaßt werden.

Bei diesen Versuchen wird als Grenzkonzentration diejenige Verdünnung bezeichnet, die unter den gegebenen Bedingungen der Durchströmung noch eine hemmende oder fördernde Wirkung auf die Herztätigkeit erkennen läßt.

Tabelle 4

Die Wirkung der Oleander- und Digitoxin-Lösungen auf die Herztätigkeit.

Versuchsklasse	Anzahl der Versuche	"toxische" Wirkung	fördernde Wirkung	ohne Wirkung	Bemerkungen
Digitoxin					
1 :1 000 000	1	1			
1 :2 000 000	1	1			
1 :4 000 000	1	1			
1 :6 000 000	1		1		
1 :8 000 000	3	1(20min)	1	1	
	4	2		2	p_a-Erhöhung
Oleander					
1 : 400 000	3	2(20min)		1	p_a-Erhöhung Herbst 1960
	2	1		1	Juli/Aug.1960
1 : 200 000	6	3	1	2	Herbst 1960
	3	3			Juli/Aug.1960
1 : 100 000	2	2			" " "
	2	1		1	April 1960
1 : 50 000	2	2			Juli/Aug.1960
	1	1			April 1960
1 : 25 000	2	2			Mai/Juni 1960
	1	1			April 1960
1 : 10 000	1	1			" "
1 : 5 000	1	1			" "
1 : 4 000	3	2		1	" "
1 : 2 000	4	3		1	" "
1 : 1 000	6	5		1	" "

Wie aus Tab. 4 ersichtlich ist, beträgt die Oleander-Grenzkonzentration 1 : 400 000 und die Digitoxin-Grenzkonzentration 1 : 8 000 000. Diese beiden Grenzkonzentrationen können jedoch nicht miteinander verglichen werden, weil 1 ml Perpurat in 400 000 ml Flüssigkeit enthalten ist, bei Digitoxin 1 g in 8 000 000 ml Flüssigkeit.

Oleander-Perpurat enthält pro Liter etwa 160 mg Steroidglykoside und etwa 150 mg Flavonglykoside (Görlich). Unter den Steroidglykosiden überwiegt das Oleandrin, das glykosidisch gebunden vorliegt, neben geringen Mengen von Adynerin, Desacetyloleandrin und Neriantin. Bei den Flavonglykosiden beträgt der Anteil des Rutins (Quercetin-3-rhamnoglucosid) ca. 90 %. Neben zwei noch nicht identifizierten Flavonglykosiden kommt noch in geringen Mengen Kämpherol-3-rhamnoglucosid und Quercetin vor.

Die Besprechung der Versuchsergebnisse sei zunächst mit der Analyse der Digitoxin-Wirkungen begonnen.

Der Normalverlauf der im Herbst (1960) durchgeführten Digitoxin-Versuche ist bereits oben beschrieben worden. Auf die Konzentrationen 1 000 000 bis 1 : 6 000 000 entfällt jeweils nur ein Versuch, da nicht die "toxisch" wirkende, sondern die noch eben wirksame Konzentration interessiert hat. "Toxische" Glykosidwirkungen weisen die ersten drei Versuche (s. Tab. 4) auf:

Abb. 21 bringt die Auswertungsergebnisse des Versuches (19.X.60) mit Digitoxin-Lösung 1 : 1 000 000 als graphische Darstellung. In dieser sind die mit Hilfe einer einfachen Methode bestimmten Schlag- und Minutenvolumina und die aus den Registrierungen entnommenen vier Meßgrößen, die Herzfrequenz, die Kontraktionsstärke des Ventrikels, die Austreibungszeit des Ventrikels und die AV-Zeit wiedergegeben. Die Auswertung umfaßt die Zeit von ca. 80 min vor und nach Beginn der Digitoxin-Durchströmung. Auf der Abzisse, der Zeitachse, sind die in zeitlichen Abständen erfolgenden numerierten Registrie-

rungen als Senkrechten eingetragen, auf denen die dazu gehörigen Werte der Meßgrößen eingezeichnet sind. Diese Werte stellen Mittelwerte aus mehreren Bestimmungen dar. Wie aus Abb. 21 ersichtlich ist, verlaufen vor der Digitoxin-Durchströmung die Herzfrequenz, die AV- und

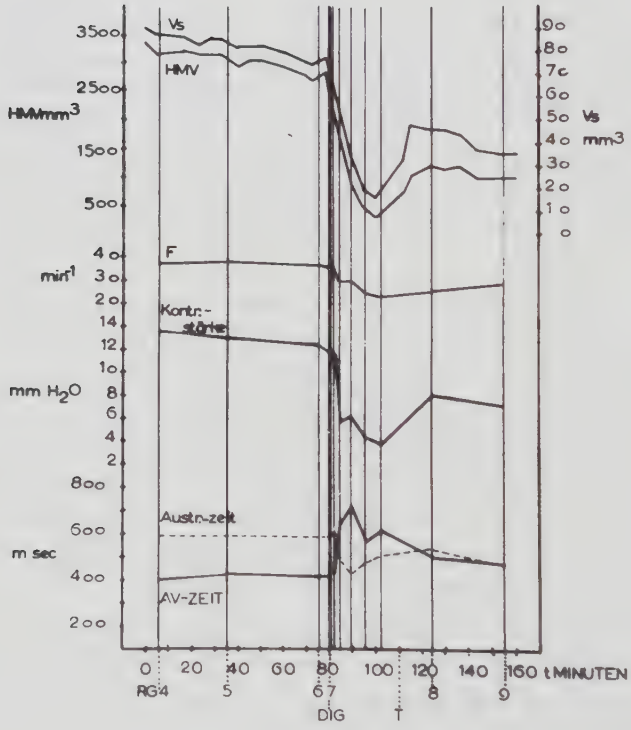


Abb. 21 Auswertung des Versuches 19.X.60: Wirkung von Digitoxin 1 : 1 000 000 auf das Froschherz in situ (ran. esculent. ♂, 41 g). Vorbehandlung: Curare (Pl 144) 0,3 ml / Dezerebrierung. p_v = 15 mm H_2O; p_a = 100 mm H_2O. Dig. = Digitoxin; T = Tyrode-Lösung; RG = Registrierungsnummer. Von oben nach unten: Vs Schlagvolunen; HMV Herzminutenvolumen; F Herzfrequenz; Kontraktionsstärke des Ventrikels, für die als Maß die maximale Amplitude des

arteriellen Druckes genommen wird; Austreibungszeit des Ventrikels; AV-Zeit (Überleitungszeit). t_o = 220. min nach Versuchsbeginn.

die Austreibungszeit der Kammer gleichmäßig, nur das Herzminuten- und Schlagvolumen nehmen leicht ab, 5 min nach Umschalten auf die Glykosidlösung sind "toxische" Digitoxinwirkungen erkennbar. Es zeigt sich:

a) der negativ dromotrope Effekt in der Zunahme der AV-Zeit, die Erregungsleitung ist verlangsamt;
b) der negativ bathmotrope Effekt ausgedrückt durch eine Verkürzung der Austreibungszeit des Ventrikels,
c) der negativ chronotrope Effekt in einer Erniedrigung der Frequenz der Reizbildung und somit der Schlagfolge;
d) der negativ inotrope Effekt in der Abnahme der maximalen Amplituden des arteriellen Druckes.

Diese"toxischen" Rhythmusstörungen verursachen hier Extrasystolie. In Abb. 21 erreicht die AV-Zeit 10 min nach Beginn der Digitoxin-Durchströmung ihren maximalen Anstieg. Extrasystolen sind anhand der Registrierung nicht mehr erkennbar, die Schlagvolumina sind weiterhin unterschiedlich groß. 6 min später hat sich eine typische Digitalisbradycardie ausgebildet, die Frequenz ist von 36/37 auf 25 Schläge pro min abgesunken. Auch die Schwankungen der maximalen Amplitude des arteriellen Druckes und der Austreibungszeit des Ventrikels bleiben aufgehoben. Unter der Digitoxin-Einwirkung nehmen die Herzfrequenz, die arteriellen Druckmaxima, die Schlag- und Minutenvolumina laufend ab, steigen nach Rückschaltung auf Tyrode-Lösung an, erreichen jedoch einschließlich der AV- und Austreibungszeit nicht mehr die Ausgangswerte.

Zusammenfassend: Digitoxin 1 : 1 000 000 wirkt negativ negativ dromo-, bathmo-, chrono- und inotrop. "Toxische" Rhythmusstörungen verursachen kurzfristig Extrasystolie.

Bei dem eben beschriebenen Versuch (Digitoxin 1 : 1 000 000) wirkt diese Dosierung nicht so "toxisch", daß

sie zu einer vollkommenen Unterbrechung der Erregungsleitung führt. Im Versuch 20/X.60 kommt es indessen unter Einwirkung von Digitoxin 1 : 2 000 000 nach ca. 7 min zu "toxischen" Rhythmusstörungen, es bildet sich ein 2:1 Block aus, der in einen partiellen 2:1 und 3:1 Block mit unregelmäßig großen Schlagvolumina übergeht. 30 min nach Rückschaltung auf Tyrode-Lösung ist der Rhythmus wieder normal. Die Frequenz steigt zu den Ausgangswerten an, Schlag- und Minutenvolumen bleiben unter diesen Werten.
Zusammenfassend: Die Einwirkung von Digitoxin 1 : 2 000 000 auf das spezifische Erregungsleitungssystem zeigt sich in der Ausbildung eines partiellen Blocks. Die Kontraktionsstärke der Kammer nimmt ab.

Bemerkenswert ist die in Versuch 24.X.60 durch Digitoxin 1 : 4 000 000 hervorgerufene Bradycardie. Minuten- und Schlagvolumen fallen stark ab. Der nach 20 min erfolgende Anstieg des Schlagvolumens über die Ausgangswerte reicht jedoch nicht zur Wiederherstellung des anfänglichen Minutenvolumens aus. (Abb. 22)
Zusammenfassend: Digitoxin 1 : 4 000 000 zeigt eine ausgeprägte, negativ chrono- und positiv inotrope Wirkung, die jedoch nicht zu einer Zunahme des Minutenvolumens führt.

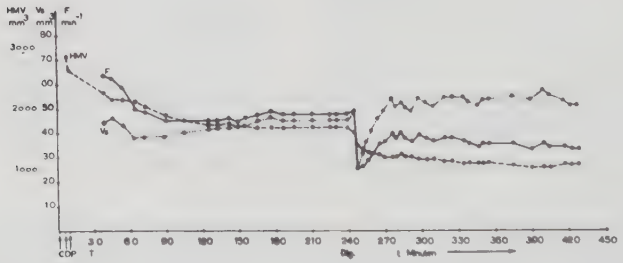


Abb. 22 Verlauf des Versuches 24.X.60. Wirkung von Digitoxin 1 : 4 000 000 auf das Froschherz in situ (ran.esculent. ♂, 35 g). p_v = 15 mm H_2O; p_a = 100 mm H_2O. HMV = Herzminutenvolumen; Vs = Schlagvolumen; F^C = Herzfrequenz; Dig = Digitoxin; T = Tyrode-Lösung; C = Cura-

risierung (Pl 144) 0,3 ml; D = Dezerebrierung; P = Präparationsbeginn.

In Abb. 23 wird anhand von zwei Registrierungsausschnitten (Versuch 10.XI.60) die Aufhebung einer Rhythmusstörung durch Digitoxin 1 : 6 000 000 gezeigt. Unter Einwirkung der Glykosidlösung geht die vorliegende Trigeminie in einen normalen 1:1 Rhythmus über, dabei nimmt die Herzfrequenz zu und das Schlagvolumen ab, das Minutenvolumen wird nicht verändert.
Zusammenfassend: Digitoxin 1 : 6 000 000 beeinflußt die Reizbildung, dies zeigt sich in der Aufhebung einer Rhythmusstörung.

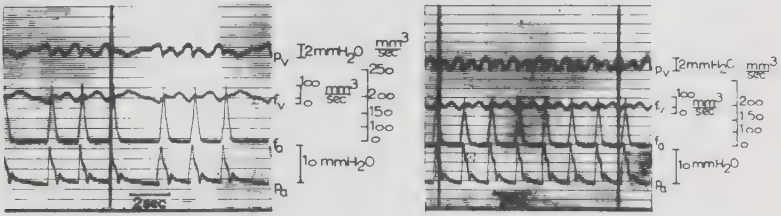


Abb. 23 Aufhebung einer Rhythmusstörung durch Digitoxin 1 : 6 000 000, Ausschnitte aus der Originalkurve, Versuch 10.XI.60 (ran.esculent. ♂, 37 g): a) vor und b) 10 min nach Einsetzen der Digitoxin-Durchströmung. Durchströmungsflüssigkeit = Tyrode-Lösung. Vorbehandlung: Curare (Pl 144) 0,3 ml / Dezerebrierung. p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O;

Von oben nach unten: p_v = venöser Druck; f_v = venöse Flußgeschwindigkeit; f_a = arterielle Flußgeschwindigkeit; p_a = arterieller Druck.

Die folgende Analyse der Wirkungen der sogenannten Grenzkonzentration, der Digitoxin-Lösung 1 : 8 000 000 umfaßt 7 Versuche. Diese werden unterteilt a) in 3 Versuche mit gleichbleibendem arteriellen Druck und b) in 4 Versuche mit zwischenzeitlich erfolgter arterieller Druckerhöhung vor dem Beginn der Glykosid-Durchströmung (s.Normalverlauf der Versuche).

Ad a): Im 1. Versuch 25.X.60 Abb. 24 wirkt die Digitoxin-Lösung leicht "toxisch", Herzminuten- und Schlagvolumen nehmen für ca. 20 min um 25 % bzw. um 20 % ab, danach steigt das Schlagvolumen leicht an, um mit der Frequenzabnahme zur Aufrechterhaltung des Minutenvolumens Schritt zu halten.

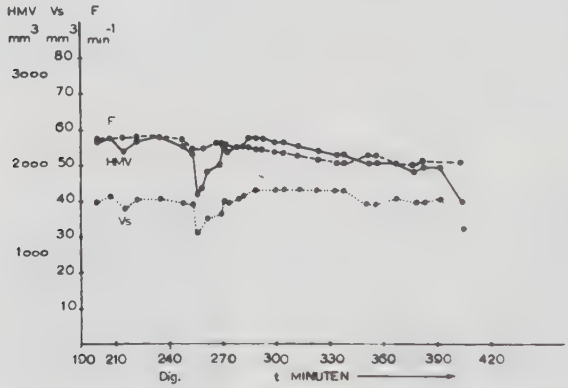


Abb. 24 Verlauf des Versuches 25.X.60 ab 190. min, Wirkung von Digitoxin 1 : 8 000 000 auf das Froschherz in situ (ran. esculent. ♂, 28 g).
Vorbehandlung: Curare (Pl 144) 0,3 ml / Dezerebrierung.
p_v = 15 mm H_2O und p_a = 100 mm H_2O.
HMV = Herzminutenvolumen; Vs = Schlagvolumen; F = Herzfrequenz; Dig = Digitoxin; Durchströmungsflüssigkeit = Tyrode-Lösung.

Keine auffallende Veränderung weisen die Herzfrequenz-, Minuten- und Schlagvolumenwerte im 2. Versuch 31.X.60 unter der Einwirkung der Grenzkonzentration auf. Die zur Kontrolle aus den Registrierungen ausgewerteten Meßgrößen zeigen gleichfalls nicht die bekannten toxischen Digitoxin-Effekte (s.Abb.25). Der Verlauf des Versuches vor der Glykosid-Durchströmung ist unter Abb. 17 ersichtlich.

Der 3. Versuch (27.X.60) ist der einzige, bei dem Digitoxin eine fördernde Wirkung auf die Herztätigkeit ausübt. Wie aus der Auswertung des Versuches in Abb. 26 hervorgeht, zeigen die Kurven der 6 Meßgrößen vor Beginn der Glykosid-Durchströmung einen gleichmäßigen Verlauf. Auch in diesem Versuch erfolgt unter Digitoxin-

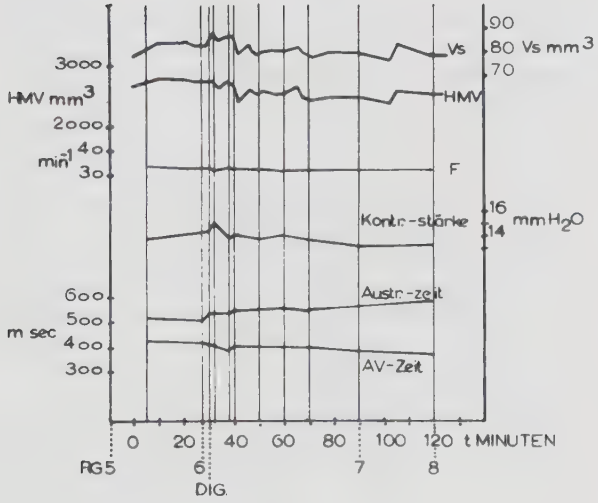


Abb. 25 Auswertung des Versuches 31.X.60: Wirkung von Digitoxin 1 : 8 000 000 auf das Froschherz in situ (ran. esculent. ♂, 34 g). Vorbehandlung: Curare (Pl 144) 0,3 ml / Dezerebrierung.
p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O. Dig = Digitoxin ; T = Tyrode-Lösung; Rg = Registrierungsnummer. Anordnung wie in Abb. 21. t_o = 240. min nach Versuchsbeginn.

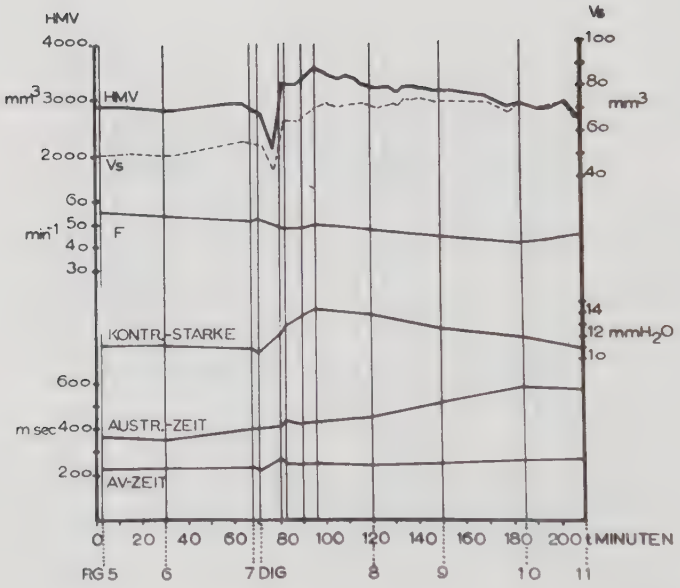


Abb. 26 Auswertung des Versuches 27.X.60: Wirkung von Digitoxin 1 : 8 000 000 auf das Froschherz in situ (ran. esculent. ♂, 34 g).
Vorbehandlung: Curare (Pl 144) 0,3 ml / Dezerebrierung. p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O. Dig = Digitoxin; T = Tyrode-Lösung; Rg = Registrierungsnummer.
Anordnung wie in Abb. 21. t_o = 210. min nach Versuchsbeginn.

Einwirkung zuerst eine leichte Abnahme des Minuten- und Schlagvolumens. Danach steigen die Schlagvolumina um 30 % und die Minutenvolumina bis zu 20 % an. Das Schlagvolumen behält seine höheren Werte ca. 80 min bei, während das Herzminutenvolumen in derselben Zeit infolge einer steten Abnahme der Herzfrequenz wieder die Ausgangswerte erreicht. Der positiv inotrope Digitoxin-Effekt zeigt sich in der Zunahme der maximalen Amplituden des arteriellen Druckes. Mit dem Absinken der arteriellen Druckmaxima steigt die Austreibungszeit des Ventrikels an, die Schlagvolumina verändern sich jedoch nicht. Die diastolische Füllung des Herzens ist vermehrt. Die AV-Zeit bleibt unbeeinflußt. - Nach 140 min Digitoxin-Durchströmung fallen Minuten- und Schlagvolumina steil ab. Zusammenfassend: Digitoxin 1 : 8 000 000 = Grenzkonzentration zeigt im 1. Versuch eine anhaltend negativ chronotrope und eine kurzfristig negativ inotrope Wirkung, im 2. Versuch keine Veränderungen der Meßgrößen und im 3.Versuch eine negativ chronotrope sowie eine positiv-ino- und bathmotrope Wirkung, die Dromotropie bleibt unbeeinflußt.

Ad b): Zu dieser Versuchsreihe gehören vier Versuche, von denen die beiden folgenden eine Abnahme der Schlag- und Minutenvolumina nach der arteriellen Druckerhöhung zeigen. An diesen "ermüdeten" Herzen wirkt die Digitoxin-Lösung 1 : 8 000 000 im Vergleich zu den bereits beschriebenen Versuchen stärker "toxisch". Ein interessantes Beispiel dafür und auch gleichzeitig für die kumulierende Digitoxin-Wirkung stellt der Versuch 24.XI.60 dar. Die Ergebnisse der Auswertung liegen in Abb. 27 vor. Das Froschherz ist durch die vorangegangene p_a-Erhöhung "ermüdet", die Minuten- und Schlagvolumenmeßwerte sinken langsam ab (s.Abb. 27 Werte zwischen R 7 und R 8). Kurzfristig tritt eine positiv inotrope Digitoxin-Wirkung auf, die auch durch Vergleich der Registrierungsausschnitte (Abb. 28 a und b) erkennbar ist. Danach nehmen die "toxischen" Effekte zu, die Kontraktionsstärke des Ventrikels wird herabgesetzt, die Herzperiodendauer verlängert und die Erregungsleitung stetig

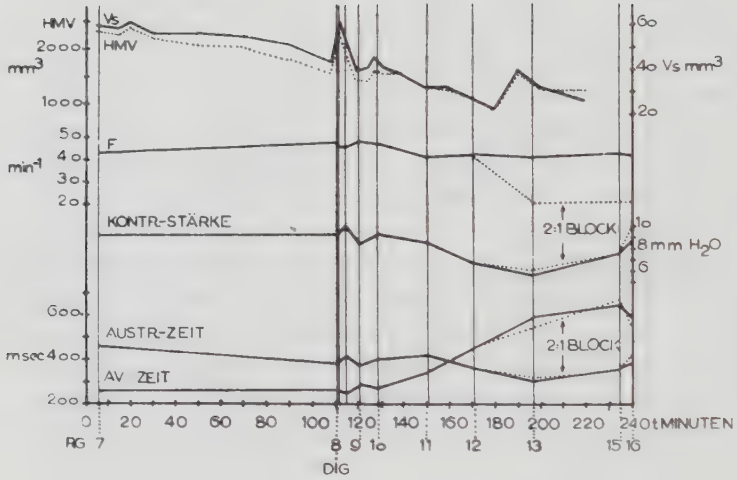


Abb. 27 Auswertung des Versuches 24.XI.60: Wirkung von Digitoxin 1 : 8 000 000 auf das Froschherz in situ (ran.esculent. ♂, 37 g).
Vorbehandlung: Curare (Pl 144) 0,3 ml / Dezerebrierung. p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O. Dig = Digitoxin; T = Tyrode-Lösung; R g = Registrierungsnummer. Anordnung wie in Abb. 21. t_o = 270. min nach Versuchsbeginn.

verlangsamt, so daß ein 2:1 Block sich ausbildet (s.Abb. 28 c). An Registrierung 15 zeigen sich Schwankungen zwischen einem 2:1 und 1:1 Rhythmus, die maximalen Amplituden des arteriellen Druckes haben an Höhe zugenommen.

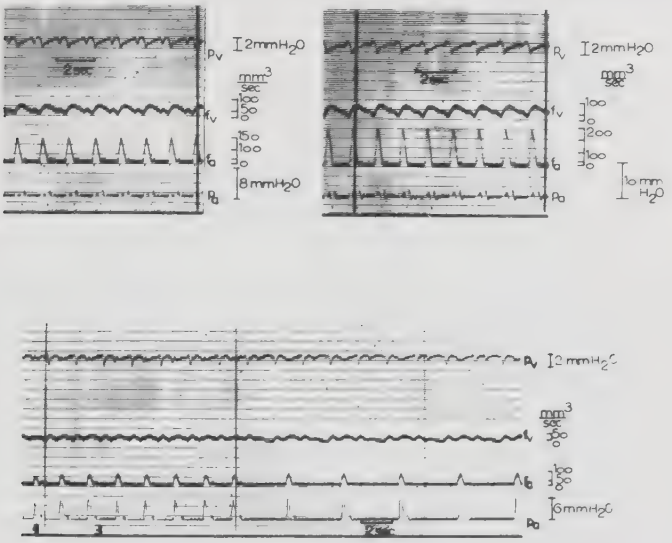


Abb. 28. Zu Abb. 27: Ausschnitte aus der Originalkurve Registrierung a) 8 nach 10 sec, b) 8 nach 4 min u. c) 13 nach 86 min nach Durchströmung mit Digitoxin 1 : 8 000 000. Anordnung wie in Abb. 23.

In dem zweiten Beispiel wird die Tätigkeit des "ermüdeten" Froschherzens durch Digitoxin 1 : 8 000 000 gehemmt, Minuten- und Schlagvolumen nehmen stark, die Herzfrequenz sinkt nur leicht ab (Abb. 29).
Zusammenfassend: Digitoxin 1 : 8 000 000 = Grenzkonzentration wirkt am "ermüdeten" Herzen in dem 1.Versuch kurzfristig positiv inotrop, dann negativ ino-, chrono-, bathmo- und dromotrop; Kumulation führt nach längerer Zeit zum 2 : 1 Block.
Im 2. Versuch zeigt sich ein stark negativ inotroper und leicht negativ chronotroper Effekt.

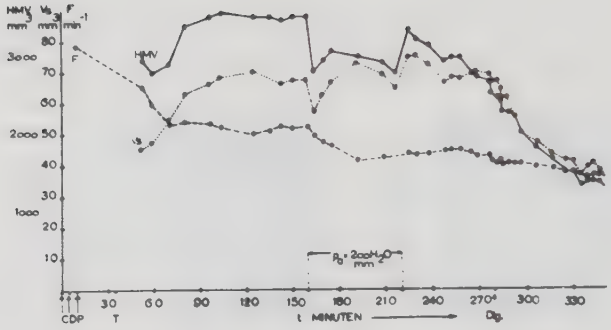


Abb. 29 Verlauf des Versuches 2.XI.60 vor und während der Durchströmung mit Digitoxin 1 : 8 000 000 p_a - Erhöhung von 100 auf 200 mm H_2O zwischenzeitlich für 60 min (ran. esculent. ♂ , 34 g).
p_v = 15 mm H_2O.
Vorbehandlung: Curare (Pl 144) 0,3 ml / Dezerebrierung.
HMV = Herzminutenvolumen; Vs = Schlagvolumen; F = Herzfrequenz; Dig = Digitoxin; Durchströmungsflüssigkeit = Tyrode-Lösung.

In den beiden anderen der vier Versuche zeigt sich wie beschrieben nach der p_a-Erhöhung eine entgegengesetzte Wirkung: Herzminuten- und Schlagvolumen steigen über die Ausgangswerte an und nehmen ein neues höheres Niveau ein (s.Normalverlauf der Versuche). Die Digitoxin-Grenzkonzentration bewirkt hierbei nur einen vorübergehend leicht "toxischen" Effekt, der sich in beiden Versuchen in einer leichten Abnahme des Schlag- und Minutenvolumens für wenige Minuten nachweisen läßt.
Zusammenfassend: In diesen beiden Versuchen zeigt die Digitoxin-Grenzkonzentration 1 : 8 000 000 an durch die vorangegangene p_a-Erhöhung "gekräftigten" Herzen eine kurzfristige negativ inotrope Wirkung.

Die Oleander-Versuche ziehen sich über eine bedeutend längere Zeit hin als die Digitoxin-Versuche und sind unter den verschiedensten Bedingungen durchgeführt worden. Die

Tab. gibt einen Überblick über die in den Versuchen angewandten Oleander-Konzentrationen.

Es erscheint zweckmäßig, mit den Ergebnissen der Oleander-Versuche zu beginnen, die in denselben Zeitraum (Herbst 1960) wie die Digitoxin-Versuche gehören. Diese Versuche umfassen die Wirkungen der Oleander-Verdünnungen 1 : 200 000 und 1 : 400 000; die mit höheren Konzentrationen erzielten Vergiftungen werden anschließend untersucht.

Bei den drei Versuchen mit Oleander 1 : 400 000 ist der arterielle Druck vor Beginn der Glykosid-Durchströmung zwischenzeitlich für ca. 2 std erhöht worden. Ein Herz zeigte sich danach "ermüdet", seine Tätigkeit wird unter Oleander-Einfluß herabgesetzt. Wie aus der Auswertung des Versuches 2/12 in Abb. 30 ersichtlich ist, dauert diese "toxische" Oleander-Wirkung ca. 40 min; sie ist in der Zunahme der AV-Zeit um 60 % bzw. in der Abnahme der Austreibungszeit des Ventrikels um ca. 20 % sowie in dem Absinken der Kontraktionsstärke des Ventrikels, der Herzfrequenz, der Minuten- und Schlagvolumina erkennbar. Nach Wiederherstellung der normalen Herztätigkeit weisen die Meßgrößen - abgesehen von einer zusätzlichen leichten Erhöhung der Herzfrequenz und des Minutenvolumens - ihre Ausgangswerte auf.
Zusammenfassend: Oleander 1 : 400 000 = Grenzkonzentration weist am "ermüdeten" Herzen eine negativ-chrono-, ino-, bathmo- und dromotrope Wirkung auf, die jedoch nicht lange anhält.

Bei den Versuchen, die eine Steigerung der Minuten- und Schlagvolumina um 100 % bzw. 50 % der Ausgangswerte nach der p_a-Erhöhung zeigen, bleibt Oleander 1 : 400 000 in Versuch 28.XI.60 wirkungslos und in Versuch 2.XII.60 wird, wie in Versuch Abb. 30 bereits beschrieben, eine leichte "Vergiftung" wieder aufgehoben.
Zusammenfassend: Oleander 1 : 400 000 = Grenzkonzentration zeigt ebenso wie die Digitoxin-Grenzkonzentration an dem einen durch die p_a-Erhöhung "gekräftigten" Herzen einen kurzfristigen negativ inotropen Effekt, in dem 2. Versuch bleibt Oleander wirkungslos.

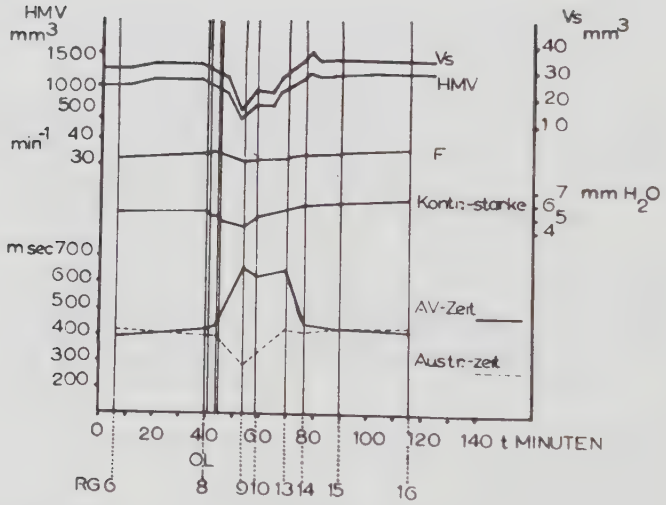


Abb. 30 Auswertung des Versuches 2.XII.60: Wirkung von Oleander 1 : 400 000 auf das Froschherz in situ (ran. esculent. ♂, 40 g).
Vorbehandlung: Curare (Pl 144) 0,3 ml / Dezerebrierung. p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O, Ol = Oleander, T = Tyrode-Lösung; Reg = Registrierungsnummer.
Anordnung wie in Abb. 21.

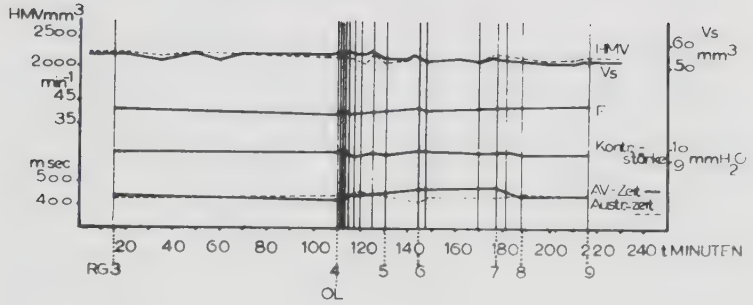


Abb. 31 Auswertung des Versuches 9.XII.60: Wirkung von Oleander 1 : 2 000 000 auf das Froschherz in situ (ran. esculent. ♂, 38 g).
Vorbehandlung: Curare (Pl 144) 0,3 ml / Dezerebrierung.
p_v = 15 mm H_2O, p = 100 mm H_2O.
Ol = Oleander; T = Tyrode-Lösung; Rg = Registrierungsnummer. t_o = 280. min nach Versuchsbeginn. Anordnung wie in Abb. 21.

Keinen Einfluß auf die Herztätigkeit übt Oleander 1 : 200 000 in zwei der sechs Versuche aus. Die Wirkungslosigkeit dieser Oleander-Lösung bestätigt für Versuch 9.XII.60 die Auswertung in Abb. 31, die demnach der Auswertung des Digitoxin-Versuches in Abb. 25 entspricht.

Analog dem Digitoxin-Versuch 27.X.60 in Abb. 26 wird in Versuch 7.X.60 die Herztätigkeit während der Durchströmung mit Oleander 1 : 200 000 intensiviert. Da eine Registrierung fehlt, ist nur ein Vergleich der Kurven der drei Meßwerte möglich (Abb. 32). Beiden Versuchen ist die Abnahme der Minuten- und Schlagvolumina zu Beginn der Glykosid-Durchströmung gemeinsam sowie deren Anstieg nach 15 bis 20 min um 20 % bzw. 15 % über die Ausgangswerte. Unter Oleander werden jedoch die höheren Schlag- und Minutenvolumina länger (ca. 140 min) beibehalten, die danach wie auch unter Digitoxin-Einfluß in Versuch 27.X.60 abfallen. Diese fördernde Wirkung ist insgesamt nur in zwei Versuchen erzielt worden, denn dieser intensivierende Effekt konnte nicht wiederholt werden.

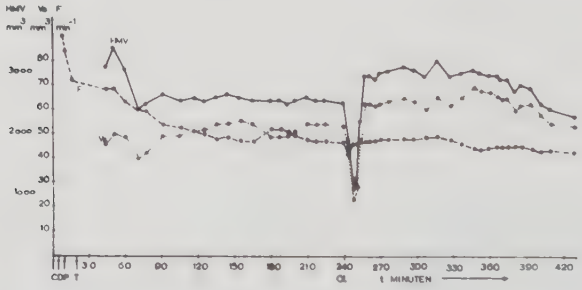


Abb. 32 Verlauf des Versuches 7.X.60: Wirkung von Oleander 1 : 200 000 auf das Froschherz in situ (ran. esculent. ♂, 36 g). p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O. HMV = Herzminutenvolumen, Vs = Schlagvolumen; F = Herzfrequenz; Ol = Oleander; T = Tyrode-Lösung; C = Curarisierung (Pl 144) 0,3 ml; D = Dezerebrierung; P = Präparationsbeginn.

"Toxische" Wirkungen während der Durchströmung mit Oleander 1 : 200 000 zeigen sich in einem Versuch (14.X.60) zunächst in einer starken Abnahme der Minuten- und Schlagvolumina; der nachfolgende Anstieg dieser Meßgrößen führt bis zu einem Niveau, das noch unter den Ausgangswerten liegt. In einem anderen Versuch (12.X.60) tritt eine schnelle "Vergiftung" des Herzens ein, die nach 5 min eine Blockade der Kammer und darauf die Bildung eines 2:1 Blockes verursacht. Nach Absetzen der Glykosidlösung erfolgt eine Wiederherstellung der normalen Herztätigkeit. Dieser Versuchsablauf ist nicht registriert worden.
Zusammenfassend: Oleander 1 : 200 000 erweist sich in 2 von 6 Versuchen als wirkungslos, in einem weiteren Versuch zeigt Oleander eine lang anhaltend positiv inotrope Wirkung, die der Wirkung von Digitoxin 1 : 8 000 000 in Versuch 27.X.60 entspricht, in den übrigen drei Versuchen wirkt Oleander "toxisch", die Chrono- und Inotropie werden stark negativ beeinflußt, die av-Überleitung wird gestört (Blockerscheinungen).

Bei folgenden Oleander-Versuchen (Juli/Aug. 1960), die der Auffindung der noch wirksamen Dosierung und nicht dem Studium toxischer Effekte gedient haben, fehlt deshalb eine gleichzeitige Registrierung, so daß hier nur die Kurven der drei Meßgrößen, der Frequenz, des Minuten- und Schlagvolumens des Herzens, vorliegen. Anhand der Tab. 4 ist erkennbar, daß die Froschherzen im Sommer glykosidempfindlicher sind als im Herbst.

Oleander 1 : 400 000 bleibt in einem Versuch wirkungslos, in einem anderen nehmen Schlag- und Minutenvolumen schnell ab, die Frequenz bleibt gleichmäßig.
Zusammenfassend: Oleander 1 : 400 000 = Grenzkonzentration zeigt in dem einen Versuch keinen und in dem anderen einen negativ inotropen Effekt.

Von drei Versuchen mit Oleander 1 : 200 000 ist einer bemerkenswert (Versuch 27.VII.60, Abb. 33). Innerhalb von 5 min ist das Herzminutenvolumen auf praktisch unmeß-

bare Werte abgesunken. Es entwickelt sich ein partieller 6:1, 5:1 und 4:1 Block. Zwischendurch kommt es zu einer auffallenden, kurzfristigen Förderung der Arbeitsmuskulatur, so daß, wie der Meßwert in der 10. min nach Einsetzen der Oleander-Lösung zeigt, sehr hohe Schlagvolumina von ca. 100 mm^3 ausgeworfen werden. 16 min nach Umschaltung auf Tyrode-Lösung ist der Vorhof-Kammer-Rhythmus wieder geordnet, eine leichte Bradycardie wird beibehalten. Die Schlagvolumina sind gegenüber den Ausgangswerten erhöht, vermögen jedoch nicht ein Absinken des Minutenvolumens aufzuhalten.

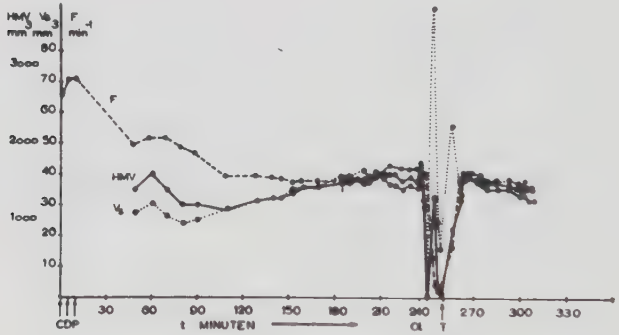


Abb. 33 Verlauf des Versuches 27.VII.60: Wirkung von Oleander 1 : 200 000 auf das Froschherz in situ (ran.esculent. ♂, 27 g).
p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O.
Kennzeichnung und Vorbehandlung wie in Abb. 32.

Zusammenfassend: Oleander 1 : 200 000 ruft in dem einen Versuch zunächst eine infolge Abnahme der Schlagvolumina starke Schädigung, zwischenzeitlich eine kurzfristige Förderung der Arbeitsmuskulatur hervor sowie eine Störung der spezifischen Erregungsleitung (partieller Block). Das Auftreten kräftiger Ventrikelkontraktionen (Zunahme der Schlagvolumina) ist unter Oleander beim partiellen Herzblock öfter beobachtet worden.

Im 2. Versuch bleibt Oleander wirkungslos und im 3.Versuch tritt bei kurzer Durchströmung ein leicht negativ ino- und chronotroper Effekt auf.

Bei der Durchströmung mit Oleander 1 : 100 000, die in Versuch 23.VII.60 nur 10 min dauert, wird die Kontraktilität des Herzens schnell geschädigt und die Erregungsleitung so stark gestört, daß die Minuten- und Schlagvolumina rasch abfallen und nach einem 2:1 Block sog. "wühlende" Kontraktionen der Kammer auftreten. 10 min nach Absetzen der Glykosid-Lösung geht ein erneuter 2:1 Rhythmus wieder in einen 1:1 Rhythmus über. Zwischendurch sind relativ große Schlagvolumina gemessen worden. Es erfolgt eine Zunahme der Herzfrequenz über die Ausgangswerte, ebenso ca. 30 min lang für Minuten- und Schlagvolumen; letztere sinken danach schnell ab. Zusammenfassend: Oleander 1 : 100 000 hat einen stark negativen Einfluß auf die Chrono-, Ino- und Dromotropie (Kammer zeigt ein "Wühlen und Wogen"); unter der nachfolgenden Tyrode-Durchspülung zeigt sich ein positiv chrono- und inotroper Effekt (kurzfristig treten relativ große Schlagvolumina dabei auf wie in Versuch 27.X.60 unter Oleander 1 : 200 000). Im 2. Versuch wirkt Oleander negativ chrono- und inotrop.

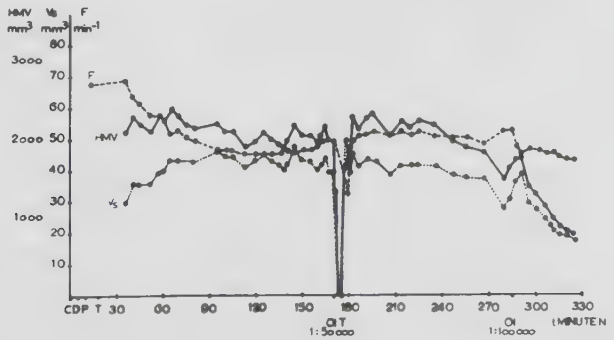


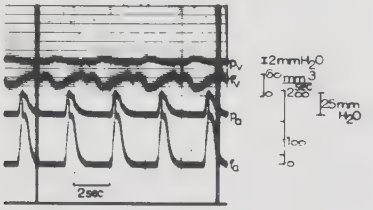
Abb. 34 Verlauf des Versuches 22.VII.60: Wirkung von Oleander 1 : 50 000 und 1 : 100 000 auf das Froschherz in situ (ran. esculent. ♂, 36 g).
p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O.
Kennzeichnung und Vorbehandlung wie in Abb. 32.

Ein Anstieg von Herzfrequenz und -minutenvolumen ist auch nach einer schweren Vergiftung des Herzens durch eine 5 Minuten lange Durchströmung mit Oleander 1 : 50 000 beobachtet worden (Versuch 22.VII.60, Abb. 34). Diese höheren Werte werden ungefähr eine Stunde beibehalten und nehmen 10 min nach Einwirkung von Oleander 1 : 100 000 ab.

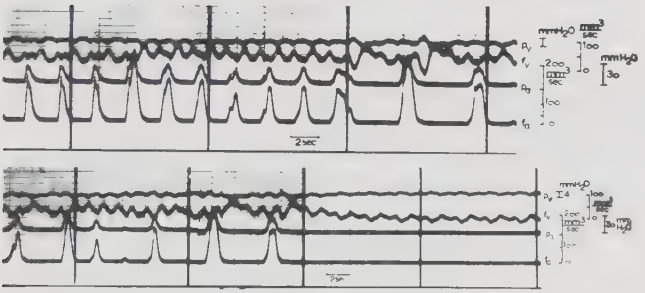
Nur eine annähernde Restitution der Herztätigkeit wird nach einer 40 Minuten dauernden Einwirkung von Oleander 1 : 50 000 nach Rückschaltung auf Tyrode-Lösung erzielt: Frequenz, Minuten- und Schlagvolumen des Herzens bleiben weit unter den Ausgangswerten.
Zusammenfassend: Oleander 1 : 50 000 wirkt in beiden Versuchen entsprechend der stärkeren Konzentration schneller und stärker "toxisch" als Oleander 1 : 100 000. In dem einen Versuch zeigt sich nach der anschließenden Durchströmung mit Tyrode-Lösung ein positiv chronotroper Effekt, in dem anderen bleibt eine negativ chrono- und inotrope Wirkung bestehen. Wie ersichtlich ist, hängt die Möglichkeit einer Steigerung der Herztätigkeit während der nachfolgenden Durchströmung mit Tyrode-Lösung u.a. von der Dauer der Vergiftung ab.

Von den Versuchen, bei denen Sommer-Ringer-Lösung als Durchströmungsflüssigkeit verwendet worden ist, sind nur zwei in die Tab. 4 aufgenommen, die während des "Normalverlaufs" keine Rhythmus- und Erregungsleitungsstörungen aufweisen. Die Einwirkung von Oleander 1 : 25 000 führt in beiden Fällen zu einer Schädigung der Herzen. Der Versuch 1.VI.60 gibt einen Einblick in "toxische" Oleander-Effekte und ist auch ein weiteres Beispiel für eine nach dem Auswaschen auftretende Intensivierung der Herztätigkeit (Abb. 35). Nach 2 1/2 min der insgesamt 4 min dauernden Oleander-Durchströmung tritt eine Beeinträchtigung, aber auch Förderung der Arbeitsmuskulatur auf (Abb. 35b). Gleichzeitig ist ein Einfluß auf den Herztonus zu beobachten. Der Anstieg der venösen Flußgeschwindigkeitsminima läßt auf eine vermehrte Füllung des Gesamtherzens schließen, der Herztonus ist vermindert. Die av-Überleitung verzögert sich zunehmend,

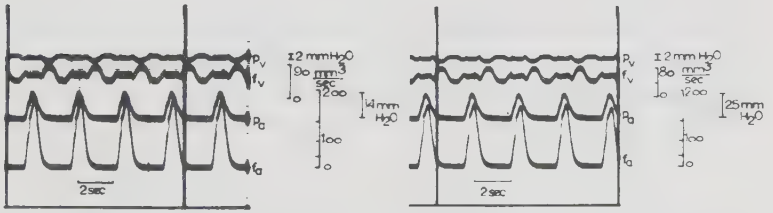
es entwickelt sich ein 2:1 Block und versagt. Die gefüllte Kammer steht still, die Vorhöfe kontrahieren sich weiter und pumpen Flüssigkeit zurück.



a



b



c d

Abb. 35 Wirkung von Oleander 1 : 25 000 auf das Froschherz in situ, Versuch 1.VI.60 (ran.temp. ♂, 36 g): Ausschnitte aus der Originalkurve a) 30 sec, b) 2 1/2 min nach Beginn der Oleander-Durchströmung, c) 10 min und d) 15 min nach Umschalten auf Sommer-Ringer-Lösung als Durchströmungsflüssigkeit.
Vorbehandlung: Curare (Pl 144) 0,3 ml / Dezerebrierung.
p_v = 15 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O.
Von oben nach unten: p_v = venöser Druck; f_v = venöse Flußgeschwindigkeit; p_a = arterieller Druck; f_a = arterielle Flußgeschwindigkeit.

Nach Umschaltung auf Sommer-Ringer-Lösung kommt es wieder zu einzelnen Herzzyklen. 5 min später ist die Arhythmie aufgehoben, die Schlagvolumina schwanken jedoch noch stark. Nach 10 bis 15 min seit Absetzen der Oleander-Lösung tritt der fördernde Effekt deutlich hervor, die Schlagvolumina sind, abgesehen von wenigen schwächeren Kontraktionen, relativ gleichmäßig. Da eine fortlaufende Messung fehlt, ergibt sich mit Hilfe der Planimetrierung der arteriellen Flußgeschwindigkeitskurve eine Zunahme der Schlagvolumina bei Abb. 35 c um 27 % und bei Abb. 35 d um 25 % des Ausgangswertes. Nach ca. 20 min überwiegen "toxische" Effekte, der Rhythmus ist gestört und die Schlagvolumina sind unregelmäßig.

Zusammenfassend: Oleander 1 : 25 000 weist in einem Versuch eine schädigende, zwischendurch aber auch eine fördernde Wirkung auf die Inotropie sowie eine negative Beeinflussung der Dromotropie (partieller Block, Kammerblockade) auf. Bei der nachfolgenden Durchströmung mit Tyrode-Lösung tritt für kurze Zeit ein positiv inotroper Effekt auf, an den sich allerdings wieder Arhythmien und Schlagvolumenschwankungen anschließen. In dem zweiten Versuch führt Störung der av-Überleitung auch zur Kammerblockade. Arhythmie und Blockerscheinungen werden unter Sommer-Ringer-Lösung beibehalten.

Nach Aufnahme der Arbeit sind als die ersten Oleander-Versuche (März/April 1960) die folgenden mit Winter-Ringer-Lösung als Durchströmungsflüssigkeit durchgeführt worden; der Normalverlauf dieser Versuchsreihe ist bereits oben beschrieben.

Diese Versuche werden unterteilt

a) in sogenannte "Kurzdurchströmungen", d.h. die Durchströmung mit Oleander-Lösung beträgt nur wenige Minuten, und
b) in sogenannte "Dauerdurchströmungen", d.h. die Durchströmung mit Oleander-Lösung erfolgt bis zum Versuchsende.

Ad a): In diesen "Kurzdurchströmungen" (März 1960) ist die Wirkung von Oleander-Perpurat in den Verdünnungen 1 : 1 000, 1 : 2 000 und 1 : 4 000 untersucht worden. Bei Betrachtung der Übersichtstabelle fällt auf, daß einige Versuche mit den eben genannten im Vergleich zu der Grenzkonzentration sehr hohen Oleander-Konzentrationen nicht in die Spalte "toxische Wirkung auf die Herztätigkeit", sondern in die Spalte "ohne Wirkung auf die Herztätigkeit" eingeordnet werden; diese Ausnahmen sind auf eine zu kurze Durchströmungszeit mit der Glykosid-Lösung zurückzuführen.

Da sich wie bereits erwähnt zwischen dem Dreiwegehahn und dem Froschherz ein Flüssigkeitsvolumen von ca. 2 ml befindet, gelangt nicht gleich nach Rückschaltung (von Oleander auf Ringer-Lösung) die Ringersche Lösung an das Froschherz. Deshalb können danach auch noch "toxische" Oleander-Effekte auftreten.

In dieser Versuchsreihe konnte weder während der Durchströmung mit Oleander-Lösung noch nach Aufhebung der "toxischen" Glykosidwirkungen durch Auswaschen mit Ringer-Lösung eine anhaltende Förderung der Herztätigkeit beobachtet werden. In einigen Fällen werden kurzfristig Rhythmusstörungen aufgehoben, in anderen kommt es zu einer Minutenvolumensteigerung, bei der nur die Frequenz bei gleichbleibendem Schlagvolumen zunimmt.

Drei Beispiele mögen einen Einblick in die "toxischen" Oleander-Wirkungen geben. Über den Verlauf der Herztätigkeit und das Erreichen der Hypodynamie vor der Glykosid-Durchströmung gilt jeweils das unter Normalverlauf der Versuche Gesagte.

Abb. 36 Versuch 10.III.60 zeigt die Vergiftung eines hypodynamen Froschherzens unter der Einwirkung von Oleander in einer Verdünnung 1 : 1 000. 40 sec nach Beginn der Oleander-Durchströmung steigt die Frequenz leicht an, nach 50 sec nehmen die maximalen Amplituden des arteriellen Druckes und der arteriellen Flußgeschwindigkeit schnell ab, nach 60 sec steht die Kammer still, die Vorhöfe arbeiten noch und pumpen Flüssigkeit

zurück (geringer Auspump der Kammer?). Nach 90 sec ist die Erregungsleitung vollständig blockiert, die Vorhöfe stehen still. Eine Tätigkeit des Sinus ist auch bei Ventrikel- und Atriumblockade anhand der venösen Druck- und Strömungsgeschwindigkeitskurven nicht nachzuweisen. Die nach 2 min erfolgende Umschaltung auf Winter-Ringer-Lösung bleibt aus den oben erwähnten Gründen zunächst ohne Einfluß auf das vergiftete Froschherz. 30 sec später treten erst kräftige, dann schwächere Kammerkontraktionen auf, es handelt sich dabei um Kammerextrasystolen. Die Registrierung $\underline{\geq}$ 10 min nach Absetzen der Oleander-Lösung - inzwischen ist eine Restitution der Erregungsleitung erfolgt - zeigt den Übergang von einer noch anfänglich bestehenden Oleander-Bradycardie zur höheren Ausgangsfrequenz. Zusammenfassend: Oleander 1 : 1000 verursacht in dem aus 6 Versuchen ausgewählten Versuch eine schnelle Schädigung der Arbeitsmuskulatur und eine Blockade der Erregungsleitung (Kammer- und Vorhofstillstand) sowie das Auftreten von Kammer-Extrasystolen als Folge heterotroper Reizbildung. Nach Durchströmung mit Winter-Ringer-Lösung zeigt sich zwischenzeitlich eine Bradycardie.

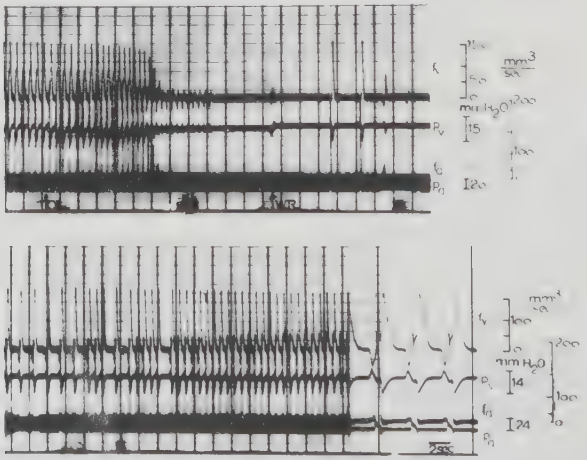


Abb. 36 Wirkung von Oleander 1 : 1 000 auf das

"hypodyname" Froschherz in situ, Versuch 10.III.60 (ran.temp ♂, 23 g): Ausschnitte aus der Originalkurve Registrierung a) 4 während der Durchströmung mit Oleander-Lösung (↑ 01) und b) 5 nach Umschalten auf Winter-Ringer-Lösung (W.R.) als Durchströmungsflüssigkeit. Beginn der Durchströmung mit Oleander-Lösung in der 175.min nach Versuchsbeginn.

Vorbehandlung: Dekapitation und Ausbohren des Rückenmarks.
p_v = 40 mm H_2O; p_a = 0 mm H_2O.
Von oben nach unten: f_v = venöse Flußgeschwindigkeit; p_v = venöser Druck; f_a = arterielle Flußgeschwindigkeit; p_a = arterieller Druck.
Zeitordinaten: 10 sec Abstand.

In Versuch 22.III.60 treten kurz nach Beginn der Durchströmung mit Winter-Ringer-Lösung Schwankungen der maximalen Amplituden der arteriellen Flußgeschwindigkeit und somit der Schlagvolumina auf; die Frequenz verläuft jedoch gleichmäßig (Abb. 37a). Es erfolgt für 1 1/2 min eine Durchströmung mit Oleander 1 : 2 000. Die Arbeitsmuskulatur des Herzens wird geschädigt, die Schlagvolumina werden laufend kleiner. Diese Abnahme des Kammerauswurfs zeigt der 1. Teil des Registrierungsausschnitts (Abb. 37 b) 90 sec nach Rückschaltung auf Ringer-Lösung. Die folgenden kräftigen Ventrikelkontraktionen lassen eine fördernde Oleander-Wirkung auf die Arbeitsmuskulatur erkennen, die Austreibungszeit der Kammer ist verlängert.

Eine Alternation in der Kontraktionshöhe der Vorhöfe ist anhand der venösen Druckkurve ersichtlich, gleichzeitig besteht eine Sinusarhythmie. Diese führt zu Störungen der Erregungsleitung und zur Ausbildung eines 2:1 Blockes. Die Kurven der arteriellen Flußgeschwindigkeit sind oft doppelgipfelig im Sinne einer Bigeminie der Kammer. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Kammer-Extrasystolen. Die weitere Durchströmung mit Winter-Ringer-Lösung bringt keine Normalisierung der Herztätigkeit mit sich.

Zusammenfassend: Vor der Durchströmung mit Oleander 1 : 2 000 sind in dem ausgewählten Versuch (von 4 Versuchen) rhythmische Veränderungen der Kontraktionsstärke des Ventrikels vorhanden. Unter Oleander-Einwirkung zeigt sich ein negativ inotroper, kurz nach Umschaltung auf Winter-Ringer-Lösung ein positiv ino- und bathmotroper Effekt. Es tritt infolge einer Beeinflußung der Reizbildung in Sinus eine Allorhythmie der Vorhöfe auf, die Störungen in der Schlagfolge der Kammer (partieller Block) hervorruft.

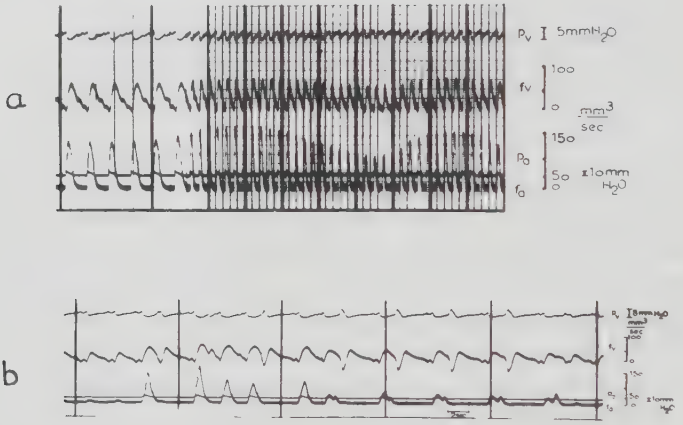


Abb. 37 Wirkung von Oleander 1 : 2 000 auf das "hypodyname" Froschherz in situ, Versuch 22.III.60 (ran. esculent. ♂, 22 g): Ausschnitte aus der Originalkurve a) kurz vor und b) 90 sec nach Beginn der Durchströmung mit Oleander-Lösung in der 175. min nach Versuchsbeginn. Durchströmungsflüssigkeit = Winter-Ringer-Lösung. Vorbehandlung: Dekapitation / Ausbohren des Rückenmarks. p_v = 30 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O.
Von oben nach unten: p_v = venöser Druck; f_v = venöse Flußgeschwindigkeit; p_a = arterieller Druck; f_a = arterielle Flußgeschwindigkeit.
Ad Abb. 37 a: Kräftige Zeitordinaten 10 sec, schwächere Zeitordinaten 2 sec Abstand.

Eine bemerkenswerte Arhythmie nach Durchströmung mit Oleander 1 : 4 000 zeigt der Versuch 30.III.60 (Abb. 38). Nach der ersten 2 min langen Einwirkung dieser Glykosidlösung kommt es zu einer kurzfristigen Veränderung der Kontraktilität, - die Schlagvolumina nehman ab, - und zu einer Beeinflussung der Erregungsleitung, es tritt ein partieller 2:1 und 3:1 Block auf. Ca. 7 min nach Umschalten auf Winter-Ringer-Lösung erreichen die maximalen Amplituden der arteriellen Flußgeschwindigkeit wieder die Ausgangswerte und überschreiten diese noch leicht. Gleichzeitig zeigt sich eine Rhythmusstörung in Form einer Bigeminie (s.Abb. 38b). Nach der zweiten Oleander-Durchströmung steigt die Frequenz von ca. 12 bis zu 20 Schlägen pro Minute an; bei unverändertem Schlagvolumen erfolgt eine Zunahme des Herzminutenvolumens um 90 %. Aus Abb. 38 c geht jedoch hervor, daß hier eine andere Allorhythmie aufgetreten ist, bei der hinter dicht aufeinander folgenden Herzzyklen nach wenigen Minuten eine längere Herzpause eingeschoben wird. Diese Rhythmusstörung mit gleichzeitiger Zunahme der Frequenz und des Minutenvolumens ist ein für Oleander charakteristischer Effekt.

Zusammenfassend: Oleander 1 : 4 000 wirkt während der 1. Durchströmung negativ ino- und dromotrop (partieller Block). Nach Umschalten auf Winter-Ringer-Lösung tritt eine Bigeminie auf. Die nach der 2. Oleander-Durchströmung auftretende Rhythmusstörung mit gleichzeitiger Zunahme des Minutenvolumens und der Frequenz ist für Oleander charakteristisch.

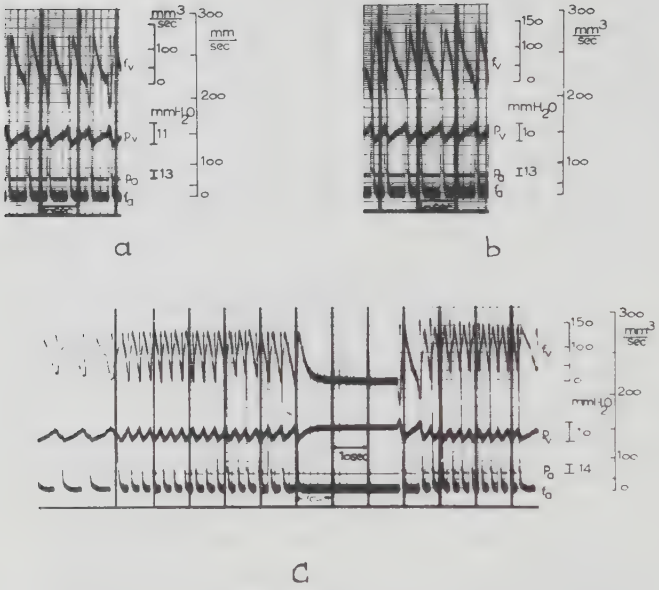


Abb. 38 Wirkung von Oleander 1 : 4000auf das "hypodyname" Froschherz in situ, Versuch 30.III.60 (ran. temp.♂, 39 g): Ausschnitte aus der Originalkurve a) kurz vor, b) nach der 1. Oleander-Durchströmung (2 min) u. c) nach der 2. Oleander-Durchströmung (1 min). Durchströmungsflüssigkeit = Winter-Ringer-Lösung Vorbehandlung: Dekapitation / Ausbohren des Rückenmarks. p_v = 30 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O. Von oben nach unten: f_v = venöse Flußgeschwindigkeit, p_v = venöser Druck, p_a = arterieller Druck, f_a = arterielle Flußgeschwindigkeit. Kräftige Zeitordinaten 10 sec, schwächere Zeitordinaten 2 sec Abstand.

Ad b): Bei den "Dauerdurchströmungen" mit verschiedenen Oleander-Konzentrationen (April 1960) treten wenige Minuten nach der Umschaltung "toxische" Glykosideffekte auf, zumeist erfolgt bereits nach einer kurzen Zeitspanne eine gewisse "Erholung" des vergifteten Herzens. Wie die folgenden beiden Beispiele zeigen, unterliegen

die drei Meßgrößen dabei entweder starken Schwankungen oder sie nehmen ein im Vergleich zu den Ausgangswerten niedrigeres Niveau ein.

In dem Versuch 11.IV.60 übt die Oleander-Lösung 1 : 25 000 in den ersten Durchströmungsminuten eine fördernde Wirkung auf die Frequenz und eine hemmende auf die Kontraktionsstärke der Kammer aus (siehe Abb. 39b im Vergleich zu Abb. 39a).

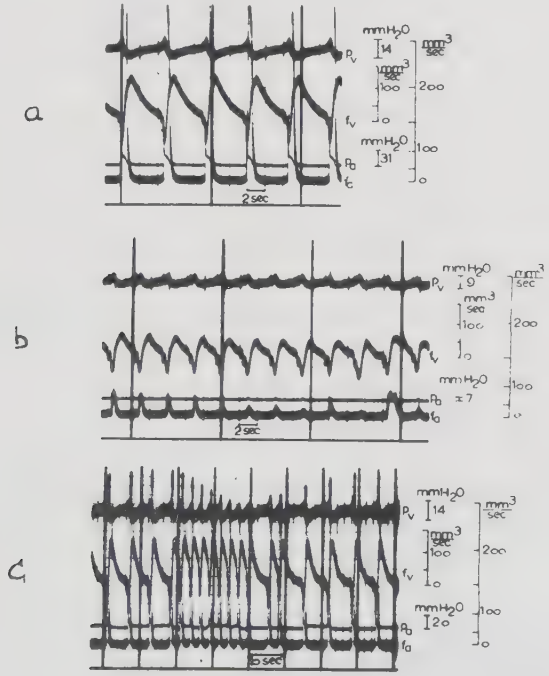


Abb. 39 Wirkung von Oleander 1 : 25 000 auf das "hypodyname" Froschherz in situ, Versuch 11.IV.60 (ran. temp. ♂, 41 g): Ausschnitte aus der Originalkurve a) kurz vor, b) 5 min und c) 10 min nach Beginn der Oleander-Durchströmung in der 135. min nach Versuchsbeginn. Durchströmungsflüssigkeit = Winter-Ringer-Lösung. Vorbehandlung: Dekapitation / Ausbohren des Rückenmarks p_v = 30 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O. Von oben nach unten: p_v = venöser Druck; f_v = venöse Flußgeschwindigkeit; p_a = arterieller Druck; f_a = arterielle Flußgeschwindigkeit.

Danach nehmen die Schlagvolumina wieder zu und es bildet sich eine Arhythmie aus. Dabei nimmt, wie aus Abb. 39 c ersichtlich ist, die Herzperiodendauer laufend ab und zu, entsprechend verändern sich die maximalen Amplituden der arteriellen Druck- und Flußgeschwindigkeit.

Zusammenfassend: Bei der "Dauerdurchströmung" mit Oleander 1 : 25 000 zeigt sich für kurze Zeit eine positiv chronotrope und negativ inotrope Wirkung. Darauf kommt es zur Ausbildung einer für Oleander typischen Arhythmie.

Abb. 40a (Versuch 5.IV.60) zeigt die Vergiftung eines Herzens durch Oleander 1 : 100 000. Nach 1 1/2 min kommt es zu einer laufenden Abnahme der Schlagvolumina; Hemmung der av-Überleitung führt zunächst zu einem 2:1 Block, völliges Versagen zur Kammerblockade. Die Vorhöfe kontrahieren sich rhythmisch weiterhin. Es erfolgt eine Restitution der av-Überleitung. Die Schlagvolumina erreichen nach ca. 10 min (s.Abb. 40b) die Ausgangswerte, das Herzminutenvolumen ist auf Grund einer leichten Bradycardie niedriger.

Zusammenfassend: Oleander 1 : 100 000 hat zunächst einen negativen Einfluß auf die Chrono-, Ino- und Dromotropie (2:1 Block, Kammerblockade), der alsdann bis auf eine leichte Bradycardie wieder aufgehoben wird.

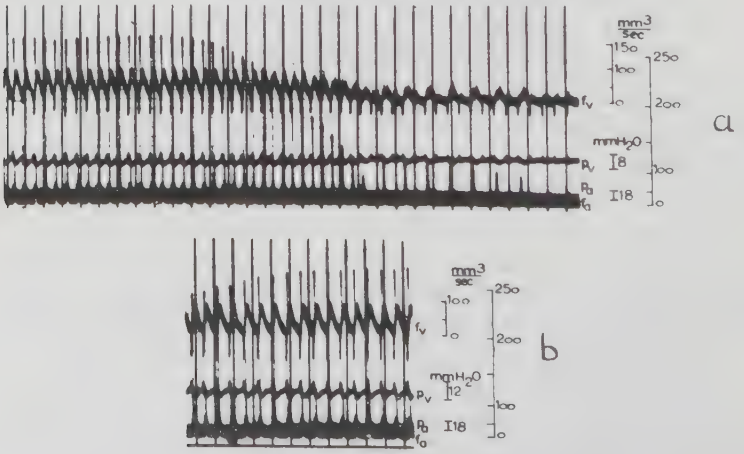


Abb. 40 Wirkung von Oleander 1 : 100 000 auf das

"hypodyname" Froschherz in situ, Versuch 5.IV.60 (ran. temp. ♂, 52 g): Ausschnitte aus der Originalkurve a) Beginn der Oleander-Durchströmung (↑) und b) nach 10 min. Durchströmungsflüssigkeit = Winter-Ringer-Lösung.
Vorbehandlung: Dekapitation / Ausbohren des Rückenmarks. p_v = 30 mm H_2O, p_a = 100 mm H_2O.
Von oben nach unten: f_v = venöse Flußgeschwindigkeit, p_v = venöser Druck; p_a = arterieller Druck; f_a = arterielle Flußgeschwindigkeit.
Zeitordinaten: 10 sec Abstand.

4. Besprechung:

Es sollte versucht werden mit einer neuen, im physiologischen Institut von Haberich und Eitner ausgearbeiteten Methode am durchströmten Froschherzen in situ die Wirkung herzwirksamer Stoffe zu prüfen. Diese Versuche mußten jedoch unter Bedingungen durchgeführt werden, die nicht immer konstant waren. Aus äußeren Gründen mußten im ersten Teil der Versuche neben Ranae esculantae auch Ranae temporariae verwendet werden. Weiter ergaben sich Schwierigkeiten aus der Vorbehandlung (Dekapitation, Durchbohren des Rückenmarks) und dem Auffinden der zweckmäßigsten Durchströmungsflüssigkeit. Die Umstellung auf Tyrode-Lösung ab Sommer 60, auf eine neue Vorbehandlung (Curaresierung und Dezerebrierung) und einen niedrigeren, nahezu physiologischen Anfüllungsdruck p_v war das Ergebnis unserer Erfahrungen.

Den pharmakologischen Experimenten wurden Testreihen vorausgeschickt, die sich im ersten Teil der Versuche über eine Dauer von 3 - 5 std, im zweiten Teil über eine Dauer von 6 - 7 std erstreckten, um den "Normalverlauf"

der Versuche zu erkennen, und so ein Bild über die Variabilität (Schwankungsbreite) zu erhalten. In der Regel wurden zum Teil anhand der Auswertung der registrierten Kurven, zum Teil mit einfacher Methode die Herzfrequenz, das jeweilige Schlagvolumen und damit die Minutenvolumina erfaßt und graphisch dargestellt. Es war auffallend, daß die Meßgrößen während der langen Versuchsdauer im Herbst 1960 ein gleichmäßiges Niveau einnahmen. Nur nach "Belastung" des Herzens durch Erhöhung des arteriellen Widerstandes konnte ein Abfall des Minutenvolumens und somit des Schlagvolumens erreicht werden ("Ermüdung"). Im Gegensatz zu dieser vorwiegend im Herbst 1960 durchgeführten 2. Versuchsserie ergaben sich bei der vorwiegend im Frühjahr durchgeführten 1. Versuchsserie u.a. durch die hohen Anfüllungsdrucke erhebliche Schwankungsbreiten und ein deutlicher Leistungsabfall ("Ermüdung"). In allen Versuchen trat zu Beginn ein Abfall der Frequenz ein. Dieser Abfall war in der 1. Versuchsserie stärker und gegenüber der 2. Versuchsserie signifikant. Es ergab sich, daß mit Hilfe der Methodik möglich ist, wichtige Erkenntnisse in der Wirkung herzwirksamer Glykoside zu gewinnen; sie bedarf jedoch der technischen Vervollkommnung.

Wir wählten für die pharmakologischen Untersuchungen "Oleander-Perpurat", da dieses hinsichtlich seiner Zusammensetzung von besonderem Interesse ist und zum Vergleich Digitoxin als Reinglykosid.

Rechnet man ml Oleander-Perpurat auf mg-Gehalt an Steroidglykosen bzw. Oleandrin, der Hauptkomponente um und vergleicht den mg-Steroidglykosidgehalt der beiden Grenzkonzentrationen, so ergibt sich, daß eine Oleander-Lösung 1 : 400 000 0,0004 mg Steroidglykoside pro 1 000 ml Flüssigkeit und eine Digitoxin-Lösung 1 : 8 000 000 0,125 mg Digitoxin pro 1 000 ml Flüssigkeit enthält. Die "Grenzkonzentration" von Digitoxin

und Oleander-Perpurat verhalten sich bezogen auf ihren Steroidglykosidgehalt wie 1250 : 4 oder bei gleichen Ausgangsmengen erscheinen hierbei die Oleander-Steroidglykoside rund 300mal wirksamer als Digitoxin. Bei Wirkungsgleichheit würde demnach der Oleander-Lösung 1 : 400 000 eine Digitoxin-Lösung von 0,0004 mg auf 1 000 ml = 1 : 2 500 000 000 entsprechen.

Geht man davon aus, daß 1 ml Oleander-Perpurat 400 MSE und 1 mg Oleandrin 2 500 MSE entsprechen, so erhält man einen Oleandrin-Gehalt von 160 mg auf 1 000 ml Oleander-Perpurat, der mit den oben beschriebenen Angaben übereinstimmt.

Inwieweit die Flavonglykoside zu der Gesamtwirkung beitragen und diese verstärken, ist bei dem Vergleich des Steroidglykosid-Gehaltes der "Grenzkonzentrationen" nicht berücksichtigt worden. Da ein Reinglykosid mit einem Glykosidgemisch verglichen wird, könnte der bedeutende Unterschied in den "Grenzkonzentrationen" dadurch eine gewisse Erklärung finden.

Als "Grenzkonzentration" wurde oben jene Verdünnung des Wirkstoffes bezeichnet, die unter unseren Versuchsbedingungen noch irgendeine Wirkung erkennen läßt.

Zur besseren Übersicht wurden bei der Darstellung der pharmakologischen Versuche jeweils kurze Zusammenfassungen angefügt. Bei Durchsicht derselben fällt auf, daß sog. positive Wirkungen auf die Arbeitsmuskulatur des Herzens, also positiv inotrope Effekte - wie man sie gewünshht hätte - sowohl beim Digitoxin als auch beim Oleander-Perpurat nur selten und meist nur vorübergehend festgestellt werden konnten. Die zum reproduzierbaren Nachweis der bekannten positiv inotropen Wirkung dieser beiden Pharmaka geeigneten Versuchsbedingungen waren offenbar nicht gegeben. Eine Vergrößerung des Schlagvolumens bei gleichzeitiger Pulsverlangsamung darf auch am ausgeschnittenen Herzeh nicht einfach als eine positiv inotrope Einwirkung auf die Arbeitsmuskulatur angesehen werden. Vielfach aber "schädigten" Digitoxin und Oleander die Arbeitsmuskulatur im Sinne einer negativen Inotropie.

Relativ häufig verursachten beide Pharmaka eine Verlangsamung der Frequenz (Bradycardie), sie wirkten negativ chronotrop auf die Orte der Reizbildung. Dies kann daraus gefolgert werden, weil sich zwischen curaresierten/dezerebrierten Präparationen und solchen nach Zerstörung des Rückenmarks keine auffallenden Unterschiede ergaben. (Die Frage einer zentralen Wirkung bleibt dabei offen, zu ihrer Klärung müßten unsere Experimente vielfach modifiziert werden.)

Einwandfrei ließen sich sehr häufig "toxische" Schädigungen des spezifischen Erregungsleitungssystems - ausgedrückt durch Störungen der Erregungsleitung vom Sinus über die Vorhöfe zur Kammer - erkennen, also negativ dromotrope Effekte. Partielle Blockaden traten auf und zwar sowohl bei Digitoxin als auch bei Oleander. Dies ist eine Bestätigung der Ergebnisse von Knoll, der mit der plethysmographischen Methode am ausgeschnittenen Froschherzen arbeitete. Es hat den Anschein, daß das spezifische System auf die "Herzgifte" besonders anspricht, wobei auch hier wieder das Problem einer Mitwirkung vegetativer nervöser Elemente unbeantwortet bleibt.

Aus diesen Modelluntersuchungen lassen sich Rückschlüsse auf die therapeutische Verwendung der geprüften Herzglykoside am Warmblüter und besonders beim Menschen nicht ziehen. Hier könnten am Froschherzen "toxische" Wirkungen unter Umständen erwünscht sein.

Bei einer genauen quantitativen Analyse der registrierten Kurven wäre die Möglichkeit zu weiteren Erkenntnissen gegeben gewesen. Dies war aber in der vorliegenden Arbeit nicht durchführbar.

VII. Zusammenfassung

Mit einer besonderen Methode wurden am Froschherzen in situ der venöse Zuflußdruck, die venöse Zuflußgeschwindigkeit, der arterielle Druck und die arterielle Flußgeschwindigkeit bei künstlicher Durchströmung optisch registriert.

Die so erhaltenen Kurven wurden analysiert; sie lassen zahlreiche Einzelheiten über die Tätigkeit des Froschherzens erkennen.

Es wurde in Reihenversuchen zunächst das "normale" Verhalten so durchströmter Froschherzen über Stunden festgestellt; Schlagfrequenz, Schlagvolumen und Minutenvolumen wurden zur Charakteristik verwendet und graphisch aufgezeichnet.

Die Wirkungen von "Oleander-Perpurat" und des Reinglykosids "Digitoxin" in verschiedenen Verdünnungen wurden an dem durchströmten Herzen untersucht.

Die als "schädigende" Effekte dieser "Herzgifte" bezeichneten Wirkungen überwogen. Die Arbeitsmuskulatur wurde meistens im Sinne negativer Inotropie geschädigt. Oft kam es zu Verlangsamung der Frequenz, die als negativ chronotroper Effekt auf die Reizbildungszentren anzusehen ist. Sehr häufig kamen Störungen der Erregungsleitung mit Blockbildungen - negativ dromotrope Wirkungen vor. Abgesehen von quantitativen Verhältnissen wurden grundsätzliche Unterschiede zwischen Digitoxin und Oleander-Perpurat nicht gefunden.

Rückschlüsse auf die Therapie (Warmblüter/Mensch) können aus den Ergebnissen der beschriebenen Versuche nicht gezogen werden.

VIII. Literatur

Amsler, C.	Zb. Physiol. 31, 467 (1916)
Auster, F.	Dtsch.Ges.wes. 10,211(1955)
Akamatsu, K.	Zit.n.Ber.Ges.Physiol Pharmakol. 62, 44 (1930)
Bansi, H.W.	Med.Klin. 33, 1390 (1937)
Becker-Freyseng,H.	Klin.Wschr. 23, 815 (1938)
Behrens, B.	Naunyn-Schmiedebergs Arch. 140, 237 (1929)
Behrens, B. und Kärber, G.	Naunyn-Schmiedebergs Arch. 177, 379 (1935) zit.n.Ther
Bisa, K. und Weidemann, J.	Arzneimittel-Forsch. 6, 68 (1956)
Blasius, W.	Verh.d.Physik.-Med. Ges. Würzburg N.F. 2, 49 (1871)
Boehm, R.	Pflügers Arch. 5, 153 (1872)
Böhm, K.	Arzneimittel-Forsch. 10, 547 (1960)
Bülbring, E.	Naunyn-Schmiedebergs Arch. 152, 257 (1930)
Cloetta, A.	Naunyn Schmiedebergs Arch. 112, 261 (1926)
Cyon, E.	Ber. Kgl. Sächs. Ges. Wiss. 18. 256 (1866)
Eitner, H.D.	unveröffentlicht
Enders, A. und Moench, A.	Arch. int. pharmcodyn, 88, 379 (1952)
Engelmann, T.W.	Pflügers Arch. 52, 357 (1892)
Fahrenkamp, K.	XII.Fortbildungslehrgg. Bad Nauheim (25. 27. 9. 1936)
Frank, O.	Z.Biol. 32, 370 (1895)
Fromherz, K. und Bächtold, H.P.	Helv.Physiol. Acta 8, 454 (1950)
Fischer, M.-H. und Knoll W.	Medizinische 25, 846 (1953)
Fischer, M.-H., Nüssgen,W. und Stoboy, H.	Zschr.Kreisl.forsch. 44, 684 (1955)
Flury, F. u. Neumann,W.	Klin.Wo. 14, 562 (1935)
Führer, H.	Abderhaldens Handb.d.biol. Arbeitsmeth. Abt. IV, Teil 7, I S. 421
Görlich, B.	Planta Medica 9, 442 (1961)

Haberich, F.J., Wittke, G. und Ritter, U.	Naturwissenschaften 45, 493 (1958)
Hatcher u. Brody	Amer.J.of Pharm. 82, 360 (1910)
Hauschild, F.	Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, Leipzig 1956
Herre, E.	Arch.exp. Path. Pharmakol. 184, 716 (1937)
Hesse, G.	Ber. chem. Ges. 70, 2264 (1937(
Hildebrand, G.	Arzneimittel-Forsch. 9, 564 (1954)
Hildebrandt, F.	Arch.exp.Path.Pharmakol. 184, 98 (1936)
"	Klin.Wschr. 16, 117 (1937)
"	Arch.exp.Path.Pharmakol. 204, 662 (1947)
Hildebrandt, F. und Paas, E.	Arzneimittel-Forsch. 2, 274 (1952)
Hörhammer, L., Wagner, H. und Luck, R.	Arch.Pharmazie 289/61, 513 (1956)
v. Hoesslin, H.	Klin.Wschr. 46, 1677 (1936)
Hoffmann, G. und Lendle, L.	Arch. exp.Path.Pharmakol. 212, 376 (1951)
Kärber, G.	Naunyn-Schmiedebergs Arch. 162, 480 (1931) zit.n.Ther
Knaffl-Lenz.E.	J.Pharmacol 29, 407 (1926)
	Arch.exp.Path.Pharmakol. 135, 239 (1928)
Knoll, W.	Inaugural-Dissertation, Berlin 1953
Kochmann, M.	Pflügers Arch. 190, 163 (1921)
Kronecker, H.	Beiträge z.Anal. u.Physiol. (Festschrift C.Ludwig) Leipzig, 173 (1874)
Latour	Gaz. méd. de l'Algerie 1856; Journ.Pharm. 32, 332 (1857). Zit.n.Schindler
Lukomski	Journ. Pharm. 46, 397 (1861), Rêpert, Chim. appl. 3, 77 (1861), Zit.n.Schindler
Lauer, R.	Zschr. Krsisl.forsch.32, 81 (1940)
Llopis, A.	Galencia Acta (Madrid) 8, 101 (1955); 9, 81 (1956) zit. n. Görlich
Martin, R.W.	Ärztl.Forschg.12, 137 (1958)

Nativelle	J.pharmazie chim.,Paris 9, 253 (1869) zit.n.Hauschild
Neumann, W.	Ber.chem.Ges. 70, 1547 (1937)
"	Arch.exp.Path.Pharmakol. 201, 468 (1943)
Neumann, W. und Lindner, W.	Arch.exp.Path.Pharmakol. 185, 630 (1937)
Neumann, W. und Walther, R.	Arch.exp.Path.Pharmakol. 199, 413 (1942)
Neuroth u. Wetzlar	Pflügers Arch. 255, 93 (1952)
Neuwald, F. u.Diekmann,A.	Arch.exp.Path.Pharmakol. 211, 385 (1950)
Neuwald, F. und Zöllner, G.	Arch.exp.Path.Pharmakol. 218, 125 (1953)
Nüssgen, W.	Inaugural-Dissertation Berlin 1955
Osterwald, K.H.	Klin.Wschr.20,146 (1941)
Papageorgiou, P.D.	Verh.d.Dtsch.Ges.f.Kreisl.forsch. XII.Tagung Bad Nauheim (25.-26.3.1956),
Reiser, M.	Arch.exp.Path.Pharmakol. 195, 199 (1940)
Rothlin, E.	Triangel, 1,1 (1952)
Schmiedeberg, O.	Naunyn-Schmiedebergs Arch. 3, 16 (1875)
"	Arch.exp.Path.Pharmakol. 16, 149 (1882/83); Ber.dtsch.chem. Ges. 16, 253 (1883)
Schindler, H.	Arzneimittel-Forsch. 5, 352 (1955)
Seel, H.	"Klinische Pharmakologie der Herz- und Kreislaufkrankheiten als Grundlage der individuellen Therapie" Hippokrates-Verl., Stuttgart 1956
"	Pharmazie 14, 301 (1959)
Stoll, A. und Kreis, W.	Helvet.chim.acta 16, 1049 (1933); 18, 120 (1935); 20, 1484 (1937)
Straub, W.	Biochem. Z. 28, 392 (1910);
"	Z.exp.Path. u. Therap. 1, 489 (1915);
"	Biochem. Z. 75, 138 (1916);
"	Arch.exp.Path.Pharmakol. 82, 327 (1918);

Straub, W.	Dtsch.med.Wschr. 48, 792 (1922)
"	Arch.exp.Path.Pharmakol. 198, 189 (1941)
Straub, W. u. Mitarb.	Arch.exp.Path.Pharmakol. 194, 1 (1940);
"	Arch.exp.Path.Pharmakol. 199, 427 (1942)
Szendrö, P.	Pharmazie 1, 21 (1946)
Thiele, W.	Med.Welt 37, 1327 (1936)
Ther, L.	"Pharmakologische Methoden zur Auffindung von Arzneimittel und Giften und Analyse ihrer Wirkungsweise", Wiss. Verlagsges., Stuttgart (1949)
Tscheche, R. und Mitarbeit.	Ber.dtsch.chem.Ges. 70, 1554 (1937); 71, 655, 1927 (1938) 87, 418 (1954)
Tscheche, R. und Snatzke, G.	Ber.dtsch.chem.Ges. 88,511 (1955)
Walther, R.	Arch.exp.Path.Pharmakol. 201, 611 (1943)
Wellano, T.	Therap.Gegenw.95, 187 (1956)
Wendhut, G.	Arch.exp.Path.Pharmakol. 212, 386 (1951)
Weyland, R.	Inaugural-Dissertation Freiburg i.Br. 1942
Williams, F.	Naunyn-Schmiedebergs Arch. 13, 1 (1880)
Zöllner, G.	Arch.exp.Path.Pharmakol. 212, 152 (1950)

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. vet. h.c.
M.H. F i s c h e r möchte ich für die Überlassung des Themas und die mir bei meiner Arbeit gewährte Unterstützung sowie Herrn Priv.Doz. Dr. med.
F.J. H a b e r i c h für die anleitenden Ratschläge herzlichst danken.

L e b e n s l a u f

Ich, Anne-Christel Kallmann, wurde am 15. Mai 1934 in Berlin geboren als Tochter des Apothekers Dr. Otto Kallmann und seiner Ehefrau Anne-Dorchen geb. Roth.

Von 1941 bis 1944 besuchte ich die Grundschule zunächst in Berlin und nach der Evakuierung in Dühringshof bei Landsberg/Warthe; anschließend die Oberschule in Landsberg/Warthe und nach der Flucht 1945 in Berlin. Dort legte ich 1953 an der Luisenstiftung meine Reifeprüfung ab.

Nach jeweils einjähriger Praktikantenzeit in einer Anstalts- und einer öffentlichen Apotheke studierte ich an der Freien Universität Berlin und an der Christian-Albrechts-Universität Kiel. An der Freien Universität Berlin legte ich 1959 das pharmazeutische Staatsexamen ab.

Berlin, im März 1962

Druck: Arno Brynda, Berlin W 30